This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

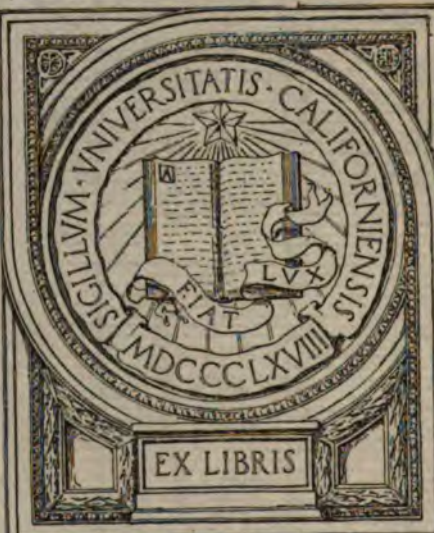
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

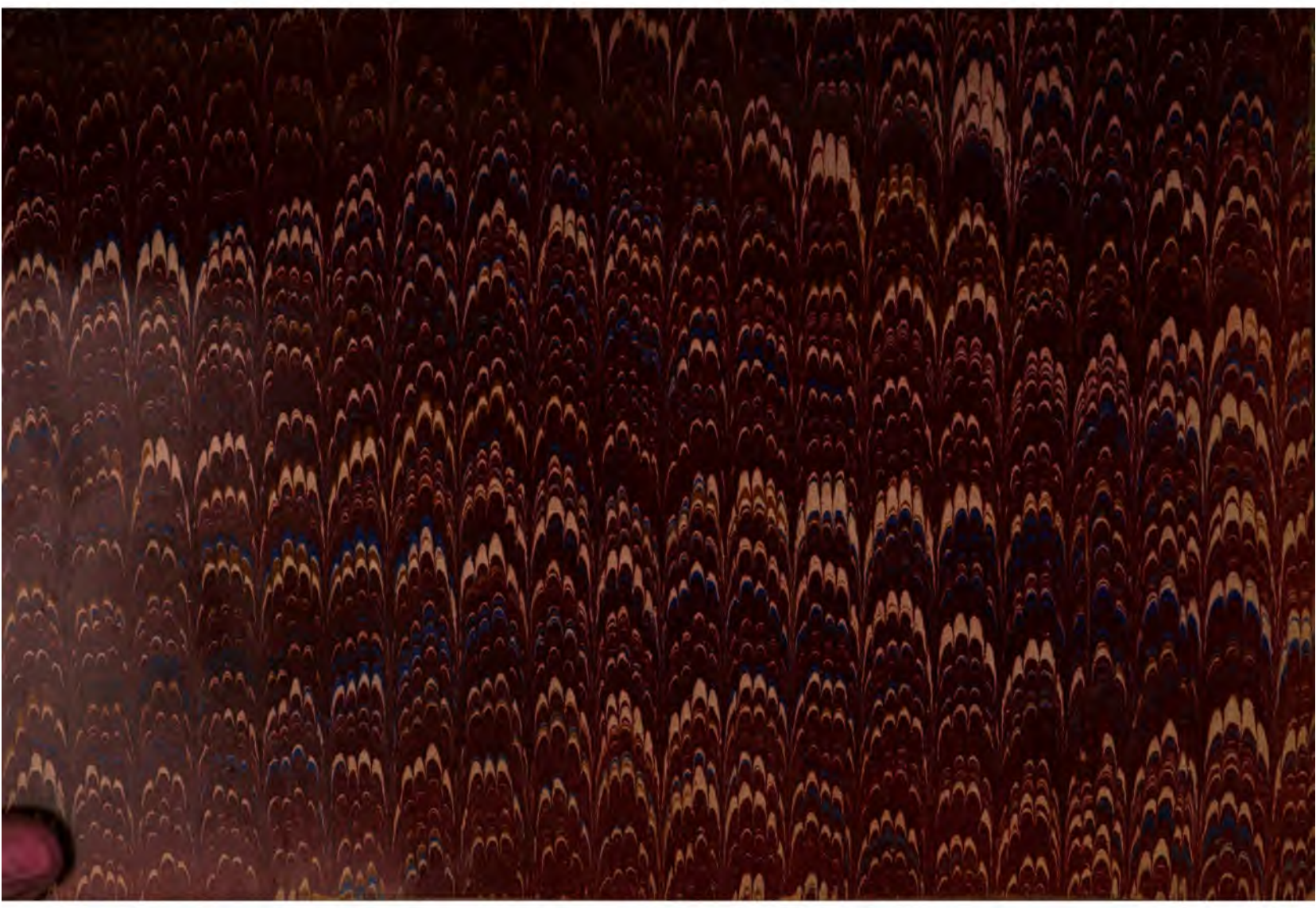
Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 3 745 903

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



EX LIBRIS



7 - 42833

DEUTSCHES ARCHIV

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. AUFRECHT IN MAGDEBURG, PROF. v. BAUER IN MÜNCHEN, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG, PROF. v. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. BRAUER IN MARBURG, PROF. CURSCHMANN IN LEIPZIG, PROF. EBSTEIN IN GÖTTINGEN, PROF. EICHHORST IN ZÜRICH, PROF. ERB IN HEIDELBERG, PROF. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN, PROF. GERHARDT IN BASEL, PROF. HELLER IN KIEL, PROF. HIRSCH IN GÖTTINGEN, PROF. HIS IN BERLIN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. v. JAKSCH IN PRAG, PROF. v. KÉTLY IN BUDAPEST, PROF. KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN HEIDELBERG, PROF. LENHARTZ IN HAMBURG, PROF. v. LEUBE IN WÜRZBURG, PROF. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. LÜTHJE IN FRANKFURT A. M., PROF. MANNKOPFF IN MARBURG, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES IN CÖLN, DR. G. MERKEL IN NÜRNBERG, PROF. MORITZ IN STRASSBURG, PROF. MOSLER IN GREIFSWALD, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN, PROF. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. v. NOORDEN IN WIEN, PROF. PEL IN AMSTERDAM, PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. PRIBRAM IN PRAG, PROF. PURJESZ IN KLAUSENBURG, PROF. QUINCKE IN KIEL, PROF. ROMBERG IN TÜBINGEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SENATOR IN BERLIN, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. v. STRÜMPELL IN BRESLAU, PROF. THOMA IN HEIDELBERG, PROF. UNVERRICHT IN MAGDEBURG, DR. H. WEBER IN LONDON, PROF. TH. WEBER IN HALLE UND PROF. WEIL IN WIESBADEN

REDIGIERT

VON

DR. **L. KREHL**,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN HEIDELBERG

DR. **F. MORITZ**,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN STRASSBURG i. E.

UND

DR. **F. MÜLLER**,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN.

DREIUNDNEUNZIGSTER BAND.

MIT 74 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 9 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1908.

UNIV OF CALIF
MEDICAL SCHOOL

Inhalt des dreiundneunzigsten Bandes.

Erstes und Zweites Heft

ausgegeben am 24. April 1908.

		Seite
I.	**Aufrecht,** Die Genese der Arteriosklerose (Arteriitis)	1
II.	**Riebold,** Über periodische Fieberbewegungen mit rheumatischen Erscheinungen bei jungen Mädchen (rekurrierendes rheumatoides Ovulationsfieber) (Mit 6 Kurven)	15
III.	**Haeberlin,** Über das Vorkommen präkapillarer Phlebektasien auf der vorderen und lateralen Thoraxwand bei Erkrankungen der Zirkulations- und Atmungsorgane	43
IV.	**Hasselbalch,** Über die Einwirkung der Temperatur auf die vitale Mittellage der Lungen	53
V.	**Hasselbalch,** Über die Totalkapazität der Lungen	64
VI.	**Dietschy** u. **Hößli,** Beiträge zur Beurteilung der Kreislaufsverhältnisse mit Hilfe der Blutdruckbestimmung (Mit 6 Kurven) .	70
VII.	**Theo Groedel** u. **Franz Groedel,** Über die Form der Herzsilhouette bei den verschiedenen Klappenfehlern (Mit 7 Abbildungen)	79
VIII.	**Arnsperger,** Über Eventratio diaphragmatica (Mit Tafel I) . .	88
IX.	**Fischer,** Zur Kenntnis des carcinomatösen Mageninhaltes . . .	98
X.	**Stäubli,** Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus (Mit Tafel II)	107
XI.	**Grafe** u. **Röhmer,** Über das Vorkommen hämolytisch wirkender Substanzen im Mageninhalt und ihre Bedeutung für die Diagnose des Magencarcinoms (I. Mitteilung)	161
XII.	**Weil,** Über die hereditäre Form des Diabetes insipidus (Mit Tafel III)	178
XIII.	**Plesch,** Einiges über Perkussion (Mit 5 Abbildungen)	199
XIV.	**Besprechungen:**	
	1. Bang, Methode der Zuckerbestimmung (Morawitz)	221
	2. Reitter, Die Indikationen für den Aderlaß mit nachfolgender Kochsalzinfusion in der Therapie der urämischen Störungen (Morawitz)	221
	3. Engel, Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes (Morawitz)	221

Drittes Heft

ausgegeben am 20. Mai 1908.

XV.	**Barcroft** u. **Morawitz,** Über die Ferricyanidmethode zur Blutgasbestimmung für klinische Zwecke	223
XVI.	**Bahrdt,** Experimentelle Untersuchungen über die Tuberkulinreaktion	232

8961

Seite

XVII. **Ebstein,** Beiträge zur Lehre von der übertragbaren Genickstarre (Mit 1 Temperaturkurve) 241
XVIII. **Pisarski,** Über den Einfluß der Phosphorvergiftung auf die morphologischen Elemente des Blutes bei Menschen und Tieren . 287
XIX. **Brodzki,** Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Blutdruckes und über den Einfluß der Nahrung auf denselben bei chronischer Nephritis 310
XX. **Klieneberger u. Scholz,** Über die Beeinflussung des proteolytischen Leukocytenfermentes durch menschliche Blutsera und über die diagnostische Bedeutung solcher „Antiferment"wirkungen 318

Viertes Heft

ausgegeben am 18. Juni 1908.

XXI. **Nicolaier u. Dohrn,** Über die Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure 331
XXII. **Oerum,** Quantitative Blutuntersuchungen (Mit 1 Abbildung) . . 356
XXIII. **Rautenberg,** Zur pathologischen Physiologie menschlicher Skelettmuskeln und über gewisse Beziehungen zur Funktion des Herzmuskels (Mit 7 Kurven) 388
XXIV. **v. Hößlin,** Über den Kochsalzstoffwechsel bei Pneumonie . . . 404
XXV. **Fischler,** Über experimentell erzeugte Lebercirrhose (Mit Tafel IV, V) 427
XXVI. **Kleinere und kasuistische Mitteilung:**
Fischer, Zur Kenntnis der Pepsinverdauung 456

Fünftes und Sechstes Heft

ausgegeben am 30. Juli 1908.

XXVII. **Heineke, Müller u. v. Hößlin,** Zur Kasuistik des Adams-Stokesschen Symptomkomplexes und der Überleitungsstörungen (Mit 6 Abbildungen, 12 Kurven und Tafel VI, VII) 459
XXVIII. **Gerhardt,** Über Rückbildung des Adams-Stokes'schen Symptomenkomplexes (Mit 16 Abbildungen) 485
XXIX. **May u. Lindemann,** Graphische Studien über den tympanitischen und den nichttympanitischen Perkussionsschall (Mit 2 Kurven im Text und Tafel VIII) 500
XXX. **Esser,** Untersuchungen über die fermentative Kraft von Polypensekret bei einem Falle von ausgedehnter Polyposis coli et recti nebst Beobachtungen über die Wirkung des Purgens 535
XXXI. **John,** Über die Technik und klinische Bedeutung der Messung des systolischen und diastolischen Blutdruckes 542
XXXII. **Landerer,** Über das Verhalten von Pepsin und Lab im Fundus und Pylorus des menschlichen Magens, nebst einigen Bemerkungen über die Beziehungen von Pepsinwirkung und Säurekonzentration (Mit 1 Kurve) 563
XXXIII. **Sluka,** Schleifenbildung in polychromatischen und in basophil gekörnten roten Blutkörperchen (Mit Tafel IX) 577
XXXIV. **Halpern,** Studien über die Hydrämie bei Nephritis 585
XXXV. **Enders,** Ein Fall von Syringobulbie mit Sektionsbefund (Mit 4 Abbildungen) 608

I.

Die Genese der Arteriosklerose (Arteriitis).

Von

Prof. Aufrecht

in Magdeburg.

Als ich an die Untersuchung der histologischen Vorgänge bei der Arteriosklerose heranging, war ich der vorgefaßten Meinung, daß dieser Erkrankung in erster Linie eine Schädigung der Gefäßintima zu Grunde liege. Diese Meinung erschien mir wohlbegründet durch die Erwägung der klinischen Bedingungen für die Entstehung des Leidens. Es lag doch nahe, bei den hiervon Betroffenen einerseits die Menge und Beschaffenheit des zirkulierenden Blutes, das direkt mit der Intima in Berührung kommt, andererseits übermäßige körperliche Anstrengungen, die zu heftigen Dehnungen der Gefäßhäute führen müssen, als die ätiologischen Hauptfaktoren anzusehen und hieraus das Vorkommen bei Leuten, die im Essen und Trinken des Guten zu viel tun, ebenso wie bei solchen, die dem Arbeiterstande angehören, zu erklären.

Die gegenteiligen Ansichten, welche darauf hinauslaufen, daß der Prozeß der Arteriosklerose von den Vasa vasorum ausgeht, Ansichten, die hauptsächlich von Köster, Martin und Huchard vertreten sind, schienen mir nicht genügend begründet zu sein, um die erstere durch die Klinik gestützte und von pathologischen Anatomen, vor allem von Virchow und Thoma vertretene Entstehungsweise zu einer hinfälligen Annahme zu machen.

Demnach lag für mich eigentlich kein Grund vor, die Arteriosklerose zum Gegenstand einer eingehenden Untersuchung zu wählen. Die Veranlassung hierzu war eine indirekte. Ich wollte nur feststellen, worin eigentlich die durch Adrenalin bei Tieren erzeugten Gefäßveränderungen von denen der menschlichen Arteriosklerose abweichen. Auf diesem Wege bin ich zu einigen, wie ich glaube, mitteilenswerten Ergebnissen über die Entstehungsweise der letzteren gelangt.

Bei der Untersuchung einer größeren Zahl — bis jetzt von 22 Fällen — von Aorten mit sklerotischen Veränderungen, zu deren Feststellung ich die Biondi-Heidenhain'sche Färbung benutzt habe, fiel mir an der Intima bei mikroskopischer Untersuchung auf, daß die einzelnen Lamellen im Vergleich mit denen der normalen Aorta ganz beträchtlich verdickt waren und zwischen denselben längliche Hohlräume bestanden. Dieses Aussehen boten alle Durschschnitte, gleichviel ob sie senkrecht oder parallel zur Längsrichtung der Aorta angelegt waren. Das Bild läßt sich am besten vergegenwärtigen durch den Gedanken an ein Rohrstuhlgeflecht, dessen Öffnungen nicht eine rundliche, sondern eine längliche Form haben müssen. In diesen länglichen Räumen der Gefäßwand lagen ausnahmslos einkernige, längliche, zellige Gebilde, jedoch so, daß zwischen diesen und den beiden umschließenden Lamellen noch ein Abstand vorhanden war. Da aber sowohl auf Längs- als auch auf Querschnitten der Aortenwand diese Zellen Spindelform hatten, muß angenommen werden, daß dieselben plattrundlich oder sternförmig sind.

Im Vergleich mit einer normalen Aorta sind also bei der Arteriosklerose die Lamellen der Intima beträchtlich verdickt, die zwischen denselben liegenden Zellen geschwollen und die Räume, in welchen sie liegen, erweitert.

Diese zur Arteriosklerose gehörige Veränderung ist zuerst von Virchow[1]) beobachtet worden. Er sagt:

„Unter allen Verhältnissen beginnt der atheromatische Prozeß der Gefäße wahrscheinlich mit einer gewissen Lockerung der bindegewebigen Grundsubstanz, aus welcher die innere Arterienhaut zum größten Teil besteht. Diese Lockerung führt nicht immer zu einem gallertigen Stadium, man sieht häufig da, wo mehr dichte knorpelartige Flecke vorhanden sind, nur ein mehr derbes, helles, durchscheinendes Gewebe. Die Aufquellung muß einer vermehrten Imbibition flüssiger Bestandteile des vorüberströmenden Blutes zugeschrieben werden; man erkennt dieselbe mikroskopisch durch die größere Breite und Homogenität der Bindegewebsbalken (Lamellen). Diese aber bleiben in kontinuierlichem Zusammenhang mit den benachbarten Balken und Lamellenzügen der inneren Haut, welche kontinuierlich in die Grundsubstanz der verdickten Stelle übergehen, nur ihre Richtung ändert sich, indem sie namentlich zunächst

1) Virchow, Gesammelte Abhandlungen. Frankfurt a. M. 1856 p. 500.

der inneren Oberfläche zu einem bald kleineren bald größeren spitzen Winkel sich erheben, um eine flache Kurve zu bilden oder in dem homogenen Grundgewebe ganz zu verstreichen.

Gleichzeitig mit dieser Verdickung und Umwandlung der Grundsubstanz vergrößern sich die Zellen der inneren Haut und stellen in den festeren Flecken gewöhnlich zunächst linsenförmige Höhlen dar. Die scheinbaren Höhlen sind entweder bloße Querschnitte von Bindegewebsbalken, oder sie sind von zelligen Elementen eingenommen, an denen man gewöhnlich sehr frühzeitig eine Vergrößerung und Teilung der Kerne, später der Zellen, also eine herdweise Wucherung erkennen kann.

Bei den zuerst erwähnten gallertigen Bildungen ist von solchen Höhlen oder Lücken, von einem alveolären oder maschigen Gewebe meist nichts zu sehen. Dagegen sieht man die zarten und blassen Zellen eventuell nur ihre Kerne hervortreten."

Ähnlich lauten die Angaben Marchand's. Er schildert die histologischen Details der weichen durchscheinenden Verdickungen an der Intima mit den Worten:

„Die Verdickung betrifft hauptsächlich die streifigen Lagen der Intima. Die Media läßt mikroskopisch noch keine Veränderung, auch keine deutliche Zunahme der Gefäße erkennen. Die Lamellen der ersteren haben ein gequollenes Aussehen. Die spindelförmigen Hohlräume dazwischen sind erweitert, deutlicher als in der Norm; in der Nähe der Oberfläche finden sich in der Substanz der gequollenen aufgelockerten Intima zahlreiche in fettigem Zerfall begriffene Zellen, welche zum Teil durch ihre Anordnungen erkennen lassen, daß sie aus einer Vermehrung der ursprünglichen Elemente der Intima hervorgegangen sind. Hier und da kommen auch Zellen von der Beschaffenheit von Leukocyten in den oberflächlichen Schichten vor."

Die von Virchow und Marchand beschriebene „Vermehrung" der Zellen — so kann ich sie nur vorläufig nennen — habe ich durchaus zu bestätigen. Es liegt wohl klar auf der Hand, daß es sich gegenüber dem zuerst erwähnten Vorhandensein einkerniger großer Zellen um ein weiter vorgeschrittenes Stadium handeln muß. Besondere Beachtung verdient der Umstand, daß dann nicht nur mehrkernige Zellen, sondern auch nackte Kerne in den Räumen zwischen den Lamellen liegen. Auffallenderweise sind die

1) Marchand, Arteriosklerose in Eulenburg's Realencyklopädie. III. Aufl. 1894 Bd. 2 p. 234.

Lamellen jetzt beträchtlich schmäler als im Beginn, d. h. zu der Zeit, wo nur einkernige Zellen vorhanden waren.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß diese Veränderungen an die örtlich vorhandenen Zellen geknüpft sind, denn abgesehen von den sichtbaren Übergängen der einkernigen Zellen in mehrkernige bis zu ihrer Auflösung in einzelne vorläufig nach der bisherigen Anschauung als Kerne zu bezeichnende Gebilde ist tatsächlich nicht einzusehen, wie Leukocyten, um die es sich sonst noch handeln kann, vom Blute aus durch die gefäßlosen Lamellen der Arterienwand hindurchdringen sollten. Noch weniger aber können in diesem Stadium Leukocyten durch die Media hindurch zur Intima gelangen, was bei der Besprechung der Media-Veränderungen zu erweisen sein wird.

Die Vermehrung dieser Zellen der Intima führt aber niemals zu irgend einer Reparation oder gar zur Produktion von Bindegewebe; Zellen und Zellkerne gehen vielmehr im weiteren Verlauf zugrunde, während die Lamellen der Intima immer schmäler werden, den Farbstoff nicht mehr so gut annehmen, sondern blaß bleiben, auch nicht mehr so wie anfangs die kleinen Maschenräume zwischen sich fassen, sondern auf längere Strecken voneinander abstehen.

Auch den Schwund der Zellen und Zellkerne hat schon Virchow[1]) beobachtet. Er deutete diese Vorgänge als Entzündungsprozeß der Gefäßwand, von welchem die atheromatöse Degeneration ihren Ausgang nimmt. Es handelt sich nach ihm um einen aktiven Prozeß in den unteren Schichten der Intima, der darauf beruht, daß die faserige Intercellularsubstanz dicker und dichter wird, die zelligen Elemente sich vergrößern und eine Vermehrung ihrer Kerne eintritt, so daß man nicht selten Räume findet, in denen ganze Haufen von Kernen liegen. Damit leitet sich seiner Meinung nach der Prozeß ein. Weiterhin kommen Teilungen der Zellen vor und man trifft eine große Masse von jungen Elementen. Diese sind es, welche nachher Sitz der fettigen Degeneration werden.

Marchand[2]) dagegen erklärt, daß es sich bei der Arteriosklerose um eine Ernährungsstörung der Gefäßwand handelt, welche mit Quellung, Verdickung und Sklerose des Gewebes der Intima und Vermehrung ihrer zelligen Elemente einhergeht, aber er betont gleichfalls die nachträgliche Degeneration der letzteren.

1) Virchow, Cellularpathologie 1871 p. 469.
2) Eulenburg's Realencyklopädie.

Zunächst kann ich mich bezüglich der Intima — von der bisher nur die Rede war — der Ansicht Marchand's anschließen und den ganzen Vorgang als eine Ernährungs-Störung, aber nicht als einen entzündlichen Prozeß ansehen. Der Beweis hierfür aber läßt sich erst erbringen durch eine andere Auffassung der hier konstatierten Kernvermehrung, die ich auf meine Versuche: „Zur Kenntnis der Koagulationsnekrose“ [1]) zu stützen vermag. Ich habe an Kaninchen-Nieren, die nach Abbindung des ganzen Nierenstieles in die Bauchhöhle zurückgelagert wurden, nachweisen können, daß der Koagulationsnekrose der Epithelien eine Kernzertrümmerung voraufgeht, bevor der Kern spurlos verschwindet. Auch an der infolge der gleichen Vornahme veränderten Nierenkapsel habe ich eine analoge Veränderung vor sich gehen sehen. Während in der normalen Nierenkapsel die Bindegewebszellen durch Farbstoffe kaum sichtbar gemacht werden konnten, zeigten sich nach der Abbindung die Kapsel selbst geschwollen und verdickt, ihre Zellen ebenso wie deren Kerne geschwollen, sehr leicht färbbar und weiterhin die Kerne gleichsam in einzelne Stücke zerfallen.

Ich darf nun annehmen, daß dem Auftreten der zahlreichen aus den an Ort und Stelle vorhandenen Zellen hervorgegangenen, als Kerne angesehenen Gebilde in der Intima der Aorta bei der Arteriosklerose der gleiche Prozeß, d. h. ein Kernzerfall zugrunde liegt, wie ich ihn in der Nierenkapsel beobachtet habe, zumal da der endliche Ausgang, nämlich der Untergang beziehentlich der vollkommene Schwund dieser Gebilde der gleiche ist.

Soviel ist jedenfalls auch nach den Angaben von Virchow und Marchand sicher, daß die Derivate der Intimazellen wohl eher als Ergebnis einer Kernzertrümmerung, denn als Kernvermehrung anzusehen sind und zum Aufbau von Bindegewebe nichts beitragen. Ja es findet sich überhaupt kein Bindegewebe in oder auf der Intima beim arteriosklerotischen Prozeß, wenigstens so lange nicht, bis es zu offenen Geschwüren oder zur Einlagerung von Kalkplatten mit Einrissen an den Rändern derselben gekommen ist.

Es ist nicht unmöglich, daß die auffallende Verdünnung der Intima-Lamellen in diesem vorgeschrittenen Stadium zur Annahme des Vorhandenseins von neugebildeten Bindegewebsfasern geführt

1) Zentralblatt für innere Medizin 1895 Nr. 10.

hat. Auf mikroskopischen Durchschnitten können die Lamellen, welche wie eben erwähnt, nach dem Schwund der Zellen über weite Strecken hin von einander abstehen, sehr wohl den Eindruck von Bindegewebsfasern machen, zumal da sie nicht mehr so gut färbbar sind, wie in den Anfangsstadien des Prozesses.

Ferner spricht gegen die Annahme, daß eine Bindegewebs-Neubildung auf oder in der Intima als primärer, die Arteriosklerose einleitender Prozeß anzusehen ist, eine besondere Eigentümlichkeit der arteriosklerotischen Stellen, nämlich die schon von Rokitansky gefundene Abhebbarkeit der Intima in Form einzelner dünner Lamellen.

Rokitansky hat anfangs diese Eigentümlichkeit als Beweis für die Entstehung der arteriosklerotischen Stellen aus Blutablagerungen vom vorbeiströmenden Blute aus angesehen. Er sagt in der ersten Auflage seiner pathologischen Anatomie (1844 Bd. 1 p. 535):

„Die auf die Innenfläche einer größeren Arterie, der Aorta, aufgelagerte fremdartige Substanz läßt sich in Lamellen spalten und in Form solcher schichtenweise abziehen. Wo die aufgelagerte Substanz isolierte Plaques oder Inseln bildet, gewahrt man, daß eine oder mehrere der abgezogenen Lamellen und zwar sehr gewöhnlich die innersten (oberflächlichen) über die Grenze der Plaques in ein zartes Häutchen auslaufen, das sich auf die benachbarte anscheinend normale innere Gefäßhaut fortsetzt. Eine genauere Untersuchung der Auflagerung ergibt, daß sie mit dem Knorpel und dem Faserknorpel nichts gemein hat, sondern daß sie aus den die innere Gefäßhaut konstituierenden Schichten (Epithelium, gefensterte Haut, Längsfaserhaut) analogen Gebilden besteht.

Anfangs ist die Auflagerung zart, weich, sukkulent, glasartig durchscheinend, gewinnt allmählich durch fortan sich anbildende neue Schichten an Dicke und wird dann opak dem geronnenen Eiweiß ähnlich und bietet endlich eine ligamentöses Aussehen mit gerunzelter Oberfläche.

Der ganze Prozeß besteht in einer exzedierenden Anbildung und Auflagerung von innerer Gefäßhaut aus der Blutmasse und stellt gleichsam eine Hypertrophie der inneren Gefäßhaut dar."

Von besonderem Interesse ist die Wandlung der Anschauung Rokitansky's, die in der dritten Auflage seiner pathologischen Anatomie (1856 Bd. 2 p. 305) enthalten ist. Er sagt daselbst: „Die Massenzunahme der inneren Gefäßhaut durch Auswachsen derselben zu einer pseudomembranösen Bindegewebs-Neubildung

besteht nicht in der Absetzung eines Blastems aus dem Blute auf die innere Gefäßhaut. Sie ist an manchen Stellen durchscheinend einer Gallerte ähnlich, an anderen Stellen weiß, opak, geronnenem Eiweiß ähnlich, dabei dichter, trocken, derb elastisch, mehr oder weniger dem Knorpel oder dem Faserknorpel vergleichbar. Bei der weiteren Metamorphose bildet sich eine strukturlose mattstreifige Masse, die von runden oder oblongen Kernen durchsetzt ist beim Vorhandensein von Agglomeraten kernhaltiger Zellen; oder es entsteht eine strukturlose Masse, in der sich spindelförmige sternartig auswachsende Zellen finden, bis sie zu einer opaken bläulichweißen, bandartigen, schwieligen Bindegewebsmasse hier und da von schrumpfendem Aussehen wird."

Auch Förster sagt: „Die flachen und platten Erhebungen der Innenhaut bei der Arteriosklerose gehen meist allmählich in die normale Innenhaut über und gleichen derselben an Konsistenz und sonstiger Beschaffenheit, was man am besten sieht, wenn man einen senkrechten Schnitt durch die verdickte Stelle und die Arterienwände macht; es erscheint dann die Erhebung selbst von derselben Textur, wie die darunter liegende Innenhaut und mit dieser ein Ganzes bildend. Epithelium findet sich nur im Anfang der Entartung auf der Oberfläche der Platte; mit der Pinzette kann man von der durchschnittenen Mitte ausgehend die Erhebung allmählich schichtweise von der Innenhaut abziehen, bis die letztere auf der Schnittfläche dieselbe Dicke hat, wie die umgebende; von der Erhebung aus setzt sich gewöhnlich eine dünne Lamelle über die Innenhaut der Umgebung auf eine kleinere oder größere Strecke fort; es geht hieraus hervor, daß die Verdickung an der Oberfläche der Innenhaut vor sich geht. (II. p. 447.)"

Diese von Rokitansky und Förster geschilderte Abhebung der innersten Lagen der Lamellen an arteriosklerotisch verdickten Stellen läßt sich auch unter dem Mikroskop konstatieren und zwar am besten in dem vorgeschrittenen Stadium, wo alle zelligen Elemente sowie deren Derivate verschwunden, die Lamellen verdünnt sind und voneinander abstehen. Natürlich präsentiert sich diese Veränderung nur in Form einer Abhebung von Fasern.

Es handelt sich also weder um eine Ablagerung aus dem vorbeiströmenden Blute, noch um eine Bindegewebs-Neubildung, sondern in Anbetracht der schon von Förster betonten Übereinstimmung der Verdickungen und der darunter liegenden Lamellen, sowie auf Grund meiner Befunde um eine Verdünnung und Aus-

einanderdrängung der in normalem Zustande vorhandenen Lamellen.

Mehr noch als auf die Veränderungen der Intima ist die Aufmerksamkeit der Forscher auf das abnorme Verhalten der Media beim atheromatösen Prozeß hingelenkt worden, in erster Reihe wohl darum, weil die Abweichung von der Norm sich in besonderem Maße dem bloßen Auge aufdrängte. In den allerfrühesten Stadien ist auf dem Durchschnitt solcher Stellen, wo die Erkrankung in Form zirkumskripter, größerer oder kleinerer, an der Innenfläche der Aorta sichtbarer plattenförmiger Erhebungen auftritt, in den der Media entsprechenden mittleren Schichten der Aorta nur eine feine weiße Linie sichtbar, im weiteren Verlauf nimmt dieselbe an Dicke zu, verliert aber ihre feste Konsistenz; es bildet sich eine breiartige Masse, die im Zentrum der Platte am dicksten ist und nach der Peripherie hin immer mehr abfällt. Diese Verdickung trägt wesentlich bei zur Erhebung der Innenfläche der Aortenwand.

Da bekanntlich im Gegensatz zu der hauptsächlich aus fibrösen Platten bestehenden Intima, die Media aus glatten Muskelfasern und elastischen Fasern besteht, erschien es mir gewiesen, zur näheren Eruierung der Beteiligung dieser beiden Arten von Gewebselementen an dem Prozesse die Weigert'sche Elastinfärbung zu Hilfe zu nehmen. Ich bin hierbei auf Empfehlung von Herrn Professor Ricker, dem Direktor des hiesigen pathologisch-anatomischen Instituts — dem ich auch das Material zu dieser Untersuchung verdanke — folgendermaßen vorgegangen. Die Schnitte wurden zunächst in eine Hämalaun-Lösung getan und in derselben 5 Minuten gelassen, dann in Wasser gespült und von hier in Alcohol absolutus übertragen. Sodann wurden sie in die Weigert'sche Lösung zur Färbung von Elastinfasern für die Dauer von 5 bis 10 Minuten gebracht, in Wasser gespült und von hier in Alcohol absolutus übertragen. Aus diesem wurden sie in van Gieson'sche Lösung für einige Minuten gebracht, die ausreichen, um die Kollagenfasern leuchtend rot, die Muskelfasern gelb zu färben. Nach Übertragung in Wasser und von hier in Alcohol absolutus wurden sie mit Xylol übergossen und in Canadabalsam eingebettet.

Mit Hilfe dieser Färbungen läßt sich feststellen, daß in den allerfrühesten Stadien der Media-Veränderung insofern eine Abweichung von dem normalen Verhalten besteht, als die regelmäßige Schichtung von elastischen und Muskelfasern aufgehoben ist und letztere in unregelmäßige Ballen und Klumpen umgewandelt sind;

die elastischen Fasern aber haben ihre parallele Lagerung beibehalten. Im weiteren Verlauf, d. h. wenn die Erkrankung bis zur Bildung eines atheromatösen Breies gediehen ist, finden sich statt der Muskelfasern nur noch einzelne kleinere und größere gelbe Kugeln; die Muskelkerne sind fast gänzlich verschwunden und die elastischen Fasern liegen regellos dazwischen. Daß daneben Cholesterintafeln vorhanden sind, braucht kaum erwähnt zu werden. Von einer entzündlichen Veränderung aber kann keine Rede sein; anfänglich ist das Vorhandensein von Granulationszellen nicht nachweisbar. Ebensowenig Grund besteht für die Annahme, daß eine Zerreißung elastischer Fasern stattgefunden hat. Bei aller Berücksichtigungund Erwägung der Wichtigkeit dieser Tatsache — denn damit fällt die Möglichkeit der Annahme, daß der primäre Vorgang bei der Arteriosklerose resp. bei der Aneurysma-Bildung in einer durch mechanische Bedingungen herbeigeführten Zerreißung von gesunden elastischen Fasern oder Lamellen besteht — glaube ich dieselbe bestimmt vertreten zu können und die Befunde von zerrissenen elastischen Fasern als Ergebnis der zur Untersuchung angewendeten Präparations-Methode ansehen zu dürfen.

Am meisten aber überraschte mich das Verhalten der Adventitia. Hier handelt es sich um einen exquisit entzündlichen Vorgang. Die Gefäße sind — bei Anwendung der Biondi-Heidenhain'schen Färbung — mit goldrötlich gefärbten Blutkörperchen strotzend gefüllt, in ihrer Nachbarschaft liegen Haufen blaugefärbter Granulationszellen und dazwischen als Beweis für die Hochgradigkeit der Entzündung eine große Zahl aus den Gefäßen ausgetretener roter Blutkörperchen. Die Grundsubstanz des Gewebes enthält korkzieherartig zusammengeschnurrte, verdickte Bindegewebsfasern. Ein mechanisches Zerreißen derselben läßt sich unbedingt ausschließen. Für die Veränderung dieser Fasern gibt es nur eine Deutung. Die Grundsubstanz, in welcher dieselben liegen, muß sich unter dem Einfluß der Entzündung gelockert haben und auf diese Weise den Fasern der feste Halt verloren gegangen sein, so daß sie zusammenschnurren konnten. Die Weigert'sche Elastinfärbung ergibt, daß dieselben von einem feinen Netz elastischer Fasern umsponnen sind.

Die gesamten hier geschilderten Veränderungen der Adventitia sind am besten zu übersehen, wenn der Durchschnitt durch die Aortenwand etwas schräg gelegt wird. Hat man sich erst mit der pathologischen Struktur der Adventitia bei der Arteriosklerose vertraut gemacht, dann läßt sich der Befund auf einfachen Quer-

schnitten in gleichem Sinne sehr leicht deuten, obwohl das Bild mehr in sich zusammengeschoben erscheint.

Im weiteren Verlaufe dieser ausnahmslos mit Hämorrhagien aus den kleinen Gefäßen in das interstitielle Gewebe verknüpften, also hämorrhagischen Entzündung der Adventitia kommt es zu der schon von verschiedenen Autoren geschilderten Verdickung der Gefäßwände, welche nach meinen Beobachtungen hauptsächlich auf einer Zunahme des adventitiellen Gewebes beruht. Hieraus geht eine hochgradige Verengerung des Gefäßlumens hervor, die eine Behinderung, ja eine vollständige Aufhebung der Blutzufuhr zur Folge haben muß. Dieser Veränderung des Vas nutriens aber entspricht nicht selten mitten in der atheromatös veränderten Stelle der Aorta eine makroskopisch kaum stecknadelkopfgroße Vertiefung der Intima, welche sich bei mikroskopischer Untersuchung als Resultat eines kleinen Einrisses erweist, der durch die Intima und Media hindurchgeht.

Aus diesem Befunde erklärt sich eine einzig und allein von Rokitansky geschilderte, sonst von keinem Autor erwähnte Veränderung der Aortenwand, die ganz besondere Beachtung verdient. Rokitansky sagt:[1])

„Nebst der Fettmetamorphose, dem atheromatösen Zerfall und der Verknöcherung ist noch eine Erscheinung beachtenswert: Auf der Innenfläche der erkrankten Arterie entdeckt man hier und da kleine, etwa einer Nadelzpitze, eines Mohnkorns große Öffnungen in der Neubildung, rund, oval, selten spaltähnlich, bisweilen von einer rezenten Schicht der hyalinen Neubildung verdeckt und durch diese samt ihrem Inhalt — Blut — durchschimmernd. Ihre Anzahl variiert sehr; ihre Unterscheidung von verengten Gefäß-Ostien hat keine Schwierigkeit. Sie führen in senkrechter oder schiefer Richtung zu Kanälchen, welche einfach oder verzweigt die Auflagerung auf verschiedene Tiefe durchsetzen und bis an, ja in die Media vordringen. Die Entstehung dieser Öffnungen beruht ohne Zweifel auf demselben Resorptionsprozesse, durch welchen die Fenster in der sog. gefensterten Haut der Gefäße und der in die Neubildung eingehenden gefensterten Lamellen zustande kommen."

Nur die Deutung, welche Rokitansky seinem Befunde gegeben hat, kann nicht als zutreffend angesehen werden. Die nadelspitzen- oder mohnkorngroßen Öffnungen der Intima entsprechen den in der Adventitia sichtbaren Gefäßobli-

1) Rokitansky, III. Auflage 1856 Bd. 2 p. 310.

terationen. Durch diese ist eine Ernährungsstörung der Media und Intima verursacht, die zu einem durch den Druck des vorbeiströmenden Blutes herbeigeführten minimalen punktförmigen Einriß führt. Meist finden sich diese Punkte in der Mitte „rezenter hyaliner Neubildungen", wie Rokitansky sagt, richtiger von frischen die Oberfläche der Aorta überragenden Plaques, welche der geschilderten Veränderung der Intima in den ersten Stadien des atheromatösen Prozesses entsprechen.

Auf die Bildung der Aneurysmen, welche meiner Meinung nach wesentlich mit dem atheromatösen Prozeß zusammenhängt und hauptsächlich von demselben abhängt, hier näher einzugehen, ist mir unmöglich, weil zur Erörterung dieser Frage eingehendere Untersuchungen erforderlich sind, als ich angestellt habe; aber ich darf wenigstens auf die hohe Bedeutung dieser runden oder ovalen oder spaltähnlichen Vertiefungen für die ungleichmäßige Ausdehnung der Aortenwand sowie für die Entstehung interparietaler Blutungen und Aneurysmen hinweisen.

Gehen wir nunmehr an die Verwertung der hier gegebenen Befunde für die Deutung der Genese der Arteriosklerose, dann dürfen wir vor allem die Tatsache verzeichnen, daß im Beginn, ja sogar bis zur schließlichen Bildung von Kalkplatten mit den durch dieselbe bedingten Einbrüchen der Intima eine Bindegewebsneubildung nicht stattfindet. Die Quellung der elastischen Lamellen der Intima, die Ausweitung ihrer von Zellen eingenommenen Zwischenräume, der Zerfall dieser Zellen, ihr schließlicher Schwund bei gleichzeitigem Dünner- und Lockerwerden der Lamellen können nur als Folge einer reinen Ernährungsstörung angesehen werden; übrigens eine Anschauung, die sich genau der von Marchand geäußerten anschließt. Er sagt: „Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine Ernährungsstörung der Gefäßwand, welche mit Quellung, Verdickung und Sklerose des Gewebes der Intima, Vermehrung und nachträglicher Degeneration ihrer zelligen Elemente einhergeht und vielfach zu partieller Nekrose, zu Zerfall und Verkalkung führt, während in anderen Fällen ausgedehnte schwielige Verdickung der Intima in den Vordergrund tritt."

Etwas anderes als eine Ernährungsstörung aber liegt auch bei den Veränderungen der Media nicht vor. Nicht nur in dem hier erörterten Stadium des Zerfalls der Gewebsbestandteile, sondern auch in dem weiter vorgeschrittenen Stadium der Atherombildung mit Ansammlung von Fett und Cholesterin ist von einer entzündlichen Veränderung, zu deren Vorhandensein der

Nachweis von Granulationszellen erforderlich wäre, gar keine Rede.

Auch eine direkte Beziehung der Veränderung in der Intima zu derjenigen in der Media oder umgekehrt ist nicht erweislich, wenn auch ihr örtliches Vorkommen ausnahmslos ein gleichzeitiges ist. Jores[1]) hat vollkommen Recht, wenn er behauptet, daß eine Verdickung der Intima ohne Degenerationsherde in der Tiefe nicht vorkommt.

Der Zusammenhang zwischen Intima- und Media-Veränderung ist nur ein indirekter, d. h. beide sind abhängig von der legitimen Entzündung der Adventitia. Diese Entzündung bedingt die Ernährungsstörung der mittleren und inneren Haut der größeren Gefäße. Wenn aber die degenerativen Veränderungen in überwiegendem Maße die Media mit oder ohne Einschluß der äußeren Schicht der Intima betreffen und diese beziehentlich ihre inneren Schichten anfänglich keinen vollständigen Zerfall erfahren, so erklärt sich das weniger aus der Annahme, daß die Intima einen Ersatz für die fehlende Ernährung von seiten der Vasa vasorum durch das vorbeiströmende Blut erhält, sondern aus dem bisher noch gar nicht gewürdigten Umstande, daß bei der hier bestehenden Ernährungsstörung in der Intima ganz andere Gewerbselemente betroffen werden, als in der Media. Hier sind es in überwiegendem Maße die glatten Muskelfasern, welche zugrunde gehen, wie schon aus der oben erwähnten Tatsache hervorgeht, daß zwischen den durch die Färbung nach van Gieson noch genügend charakterisierten Resten und Trümmern von glatten Muskelfasern wohlerhaltene nach Weigert gefärbte elastische Fasern liegen. Der atheromatöse Herd entsteht in der Media, weil diese hauptsächlich aus glatten Muskelfasern besteht, die nach ihrem Zerfall den wesentlichen anfänglichen Bestandteil des atheromatösen Herdes bilden.

Von rein anatomischem Gesichtspunkte aus halte ich mich für berechtigt, den Prozeß der Arteriosklerose in prinzipieller, wenn auch nicht vollkommener Übereinstimmung mit Koester,[2]) Hip-

1) Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903 p. 73. 149.

2) Koester (Über Endarteriitis und Arteriitis. Sitzung der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn vom 29. Dezember 1875. Berliner klin. Wochenschrift 1876 Nr. 31) sagt: „Nicht bloß für die luetische Endarteriitis, sondern für jede Endarteriits und Arteriitis überhaupt fällt dem Gefäßapparat der Vasa nutritia die Hauptrolle zu und die Wucherung ist nicht vom Endothel abhängig."

polyte Martin[1]) und Huchard[2]) als eine Entzündung der Vasa vasorum anzusehen, welche zu trophischen Störungen in der Media und Intima führt und den ganzen Prozeß als „Arteriitis" zu bezeichnen, genau so, wie wir die von den kleinsten Gefäßen der Nieren ausgehende chronische Erkrankung „Nephritis" nennen.[3]) So wie bei dieser die Entzündung des Vas afferens den Glomerulus auf dem Wege der Kernschwellung und des Kernzerfalls zur Verödung führt, kommt es bei der Arteriitis mit ihrem Ausgang in Arteriosklerose infolge der Entzündung der Vasa nutrientia je nach der Art der in ihrer Ernährung beeinträchtigten Elemente zur Erweichung in der Media oder zur Zellschwellung mit nachfolgendem Schwund auf dem Wege des Kernzerfalls in der Intima."

Schließlich habe ich zu bemerken, daß die hier mitgeteilten Untersuchungs-Ergebnisse sich hauptsächlich auf die Aorta thoracica beziehen und Sklerosen betreffen, bei welchen die Syphilis

---

1) Hippolyte Martin (Récherches sur la production des lésions athéromatenses des artères. Revue de médecine 1881 et Acad. de méd. 1882 citiert nach Huchard) erklärt: „Durch die tiefere Lage der Tunica externa dringen bekanntlich die Arteriae nutritiae der Gefäßwand. Bei genauer Untersuchung aller dieser feinen Arterien, die nach allen Richtungen verlaufen, und zwar in einer sonst normalen bindegewebigen Grundsubstanz, findet man sie im allgemeinen gesund bis auf diejenigen, welche dem atheromatösen Herd entsprechen. In der Höhe derselben zeigt die Arteria nutritia der degenerierten Gegend, zumal wenn sie senkrecht in ihrer Längsachse getroffen ist, eine ausgesprochene proliferierende Endarteriitis, welche in dem Falle, wo der atheromatöse Herd in eine Kaverne umgewandelt ist, fast vollständig das Lumen des Gefäßes obliteriert, so daß der Blutumlauf an dieser Stelle aufgehoben ist. Diese Veränderung fehlt niemals, man muß auf einen solchen Befund vorbereitet sein, damit er dem Untersucher nicht entgeht".

2) Huchard (Traité clinique des maladies du cœur et de l'Aorte IIIème Edit. Paris 1899 p. 157) faßt seine Ansicht in die Worte: „Das erste Stadium der arteriellen Atheromatose besteht in der obliterierenden Endarteriitis der Vasa vasorum, d. h. der Vasa nutritia des Gefäßes. Die Folge hiervon ist eine Herabsetzung der Blutzufuhr und der Ernährung. Diese Störung kann aber weder in der äußeren Wand des Gefäßes statthaben, weil dieselbe Gefäßanastomosen enthält, noch in den oberflächlichsten Lagen der Intima, weil dieselbe eine ansehnliche Menge von Nahrungslymphe aus dem vorbeiströmenden Blute enthält. Nur in den tiefen Lagen der Intima, d. h. da wo auch in normalem Zustande die Ernährung eine schwache und erschwerte ist, stellt sich primär die Degeneration der Zellen und die Hyperplasie des Bindegewebes ein."

3) Vgl. Aufrecht, Zum Nachweis zweier Nephritisarten. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 53 p. 531.

als ätiologisches Moment ausgeschlossen oder nicht nachgewiesen werden konnte. Doch glaube ich schon jetzt, obwohl mir nur wenige Fälle zur Verfügung standen, in denen Syphilis als ätiologisches Moment nachweisbar war, die Ansicht aussprechen zu dürfen, daß die Genese der Gefäßerkrankung mit der hier geschilderten im wesentlichen übereinstimmt und höchstens bezüglich des Verlaufes und der Ausbreitung des Prozesses Abweichungen zeigt.

II.

(Aus der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Dresden-Johannstadt. Geh. Medizinalrat Dr. Schmaltz.)

Über periodische Fieberbewegungen mit rheumatischen Erscheinungen bei jungen Mädchen (rekurrierendes rheumatoides Ovulationsfieber).

Von

Dr. med. Georg Riebold,

Dresden.

(Mit 6 Kurven.)

Es sei mir gestattet, auf eine bisher in der inneren Medizin noch kaum bekannte Krankheitserscheinung aufmerksam zu machen: ich meine ganz charakteristische, zumeist bei jungen Mädchen auftretende, mit rheumatischen Symptomen einhergehende Fieberbewegungen, die man in gewissen zeitlichen Perioden, meist im Zusammenhang mit der Menstruation beobachten kann.

Daß zur Zeit der Menstruation, besonders bei Dysmenorrhöe Fieber auftreten kann, ist nicht nur den Gynäkologen, sondern auch den Internisten längst bekannt; schon Wagner weist in seinem Handbuch der allgemeinen Pathologie auf diese Erscheinung hin, ohne näher auf die Ursache und das Wesen des Fiebers einzugehen.

Im Winter 1861/62 teilte Exz. Fiedler in der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Dresden mit, daß er in etwa 50 Fällen bei Anomalien der Menstruation, namentlich bei Dysmenorrhöe, manchmal recht beträchtliche Temperatursteigerungen beobachten konnte.

Er gab als erster eine nähere Beschreibung dieser Fieberzustände. Als besonders beachtlich erwähnte er, daß das Fieber dem Eintritt der Menstruation fast regelmäßig um einen oder mehrere Tage vorausging, und mit ihrem Eintreten meist rasch

wieder schwand. Die Kranken machten meist einen schweren Eindruck; einige erweckten zunächst den Verdacht, daß es sich bei ihnen um einen Typhus handeln möchte. Von subjektiven Beschwerden wurden in vielen Fällen sehr hochgradige, dem Eintritt der Menstruation vorausgehende, dysmenorrhoische Beschwerden, seltener Gliederschmerzen, angegeben. Objektiv war bisweilen eine Vergrößerung der Milz nachweisbar, und in fast allen Fällen war eine sehr beträchtliche und auffallende Steigerung der Pulsfrequenz bis zu 134 Schlägen in der Minute bemerkbar. Bei der einen Kranken war der Eintritt einer späteren Menstruation noch einmal mit denselben Zufällen verbunden, und bei einer anderen Kranken war schon früher einmal im Krankenhaus dieselbe Affektion beobachtet worden.

Exz. Fiedler nahm an, daß das Fieber, das er als Febris menstrualis bezeichnete, durch eine Anomalie der Menstruation, aber nicht durch entzündliche Veränderungen der Genitalien, bedingt war.

Ich möchte vermuten, daß den Fiedler'schen Fällen nicht eine einheitliche Genese zugrunde lag, sondern daß es sich dabei um verschiedene Formen des Ovulationsfiebers handelte (cf. unten).

Die Fiedler'sche Mitteilung wurde leider nicht publiziert und deshalb bald vergessen. Seither wurde überhaupt das Vorkommen von Fieber kurz vor und während der Menstruationstage bis in die jüngste Zeit fast gänzlich unbeachtet gelassen.

Weitere hierher gehörige Mitteilungen stammen erst aus den letzten Jahren und zwar verdanken wir sie einigen Lungenheilstättenärzten, die, nachdem Turban im Jahre 1899 darauf aufmerksam gemacht hatte, daß man bei tuberkulösen, weiblichen Individuen nicht selten einen prämenstruellen Anstieg der Temperatur nachweisen kann, übereinstimmend diese Beobachtung bestätigten. Ich verweise nur auf die Mitteilungen von Saugmann, Sabourin, Kraus, Jessen und Frank. Diese Fälle unterscheiden sich von den zuerst berührten dadurch, daß bei ihnen meist keine Störungen der Menstruation, spez. keine dysmenorrhoischen Beschwerden vorlagen. Bei solchen tuberkulösen Kranken kann die Temperatur in der Zwischenzeit zwischen 2 Menstruationen annähernd normal sein, um jedesmal kurz vor Eintritt der Menstruation einen manchmal nicht unbeträchtlichen Anstieg zu zeigen.

Mat hat es dann also mit periodischen, prämenstruellen Fieberbewegungen bei im übrigen fieberfreien Tuberkulösen zu tun. Eine ähnliche Erscheinung erwähnt Küstner in seinem Lehrbuch der Gynäkologie, wo er mitteilt, daß bei Kranken, die an entzündlichen Prozessen im Bereiche des Genitalapparats leiden, zur Zeit der Menstruation auch dann bisweilen

Fieber beobachtet wird, wenn der Prozeß bereits so weit abgelaufen ist, daß er auf der Temperaturkurve sich nicht mehr manifestiert. Es handelt sich demnach auch hier um periodische, zur Zeit der Menstruation auftretende Temperatursteigerungen bei sonst im allgemeinen fieberfreien gynäkologisch Kranken. Eine nähere Beschreibung dieser Fieberanfälle wird von Küstner nicht gegeben, ebensowenig eine Angabe über die Häufigkeit derselben im allgemeinen, und über die Häufigkeit der Fieberrelapse im einzelnen Falle.

Überhaupt wird auch von seiten der Gynäkologen dem Vorkommen von Fieber, das im Zusammenhang mit der Menstruation auftritt, keine große Beachtung geschenkt. Auch die größten gynäkologischen Werke begnügen sich damit, auf dieses Vorkommen kurz hinzuweisen.

Ich habe mich nun selbst während meiner Assistententätigkeit an der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Dresden-Johannstadt (1. IV. 03 bis 1. X. 06) unter der vielseitigen Anregung und Unterstützung meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Geh. Medizinalrat Dr. Schmaltz speziell mit der Frage des prämenstruellen Fiebers beschäftigt und konnte einerseits die Beobachtungen der Heilstättenärzte und Gynäkologen bestätigen, fand aber andererseits, daß prämenstruelles Fieber auch sonst recht häufig vorkommt, nämlich in Fällen, in denen ein manchmal im übrigen ganz latenter Entzündungs- oder Eiterherd oder ein sonstiger krankhafter Prozeß sich im Körper befindet, also bei chronischen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Syphilis), nach akuten Infektionskrankheiten dann, wenn infektiöses Material im Körper, z. B. in Drüsen zurückgeblieben ist, beim Vorhandensein entzündlicher Prozesse im Urogenitalsystem, oder im Magen-Darmkanal (Ulcus ventriculi, Perityphlitis), bei Hypertrophie der Tonsillen usw.

In diesen Fällen kann bei sonst völlig oder fast völlig Fieberfreien mehrere Male hintereinander periodisch, fast immer 1—3 Tage vor Eintritt der Menstruation die Temperatur erhöht sein; es handelt sich dabei meist nur um rasch vorübergehende, geringfügige Temperatursteigerungen, die 38° kaum übersteigen und die kaum subjektive Erscheinungen machen, nur selten um höheres und länger dauerndes Fieber (cf. den 2. Fieberrelaps auf Kurve 6). Eine hierher gehörige Beobachtung teilte kürzlich Lenhartz mit, der bei Pyelitis prämenstruelle Fieberrelapse sah.

Er findet sich aber nun keineswegs bei allen Frauen, die einen Infektionsherd im Körper bergen, prämenstruelles Fieber. Manche dieser Frauen bekommen niemals, manche nur gelegentlich vor der einen oder anderen Menstruation einen prämenstruellen Anstieg der Temperatur.

Als besonders bemerkenswert muß ich noch die Beobachtung hervorheben, daß ich derartige periodische, etwa alle 4 Wochen auftretende Temperaturanstiege auch zur Zeit der erwarteten und nicht eintretenden Menstruation nachweisen konnte.

Ich schloß daraus, daß das prämenstruelle Fieber mit der Menstruation als solcher nichts zu tun hat, daß es vielmehr als eine der Menstruation koordinierte Folgeerscheinung derselben Ursache, wahrscheinlich der Ovulation anzusehen ist und schlug deshalb für diese Fälle die exaktere Bezeichnung Ovulationsfieber vor.

Es ist ja erwiesen, daß die Ovulation auch bei amenorrhoischen Individuen vorkommt (Konzeption bei Amenorrhoischen!), daß die Ovulation also keineswegs immer eine Menstruation im Gefolge hat.

Ich erklärte das Ovulationsfieber folgendermaßen: In den Lebensprozessen des Weibes ist, wie die sorgfältigen Untersuchungen von Goodmann, Reinl, Mary Jakoby, v. Ott und anderen lehren, eine gewisse Periodizität nachweisbar, insofern, als gewöhnlich kurz vor Eintritt der Menses die vitale Energie gesteigert ist. Durch die zu dieser Zeit stattfindende Erhöhung der Stoffwechselvorgänge und den damit einhergehenden regeren Säfteaustausch, mit einem Wort, durch diese Steigerung der vitalen Leistungen, die vermutlich durch gewisse, periodisch zur Zeit der Ovulation frei werdende und in den Kreislauf gelangende ovarielle Sekrete angeregt wird, kann es nach meiner Theorie zu Resorptionen aus älteren Infektionsherden, in selteneren Fällen aber zu einer wirklichen Exacerbation und einem erneuten Aufflackern, oder zu einem Recidiv der Grundkrankheit kommen.

Einer ganz besonders interessanten Mitteilung van Voornveld's aus Davos ist noch Erwähnung zu tun: van Voornveld fand bei einem im übrigen ganz fieberfreien tuberkulösen Mädchen mit noch manifesten Lungenerscheinungen wiederholt, ganz regelmäßig in der Mitte zwischen 2 Menstruationen, d. h. am 13. oder 14. Tage nach Anfang der letzten Menses, einen meist nur ephemeren Temperaturanstieg, der ohne wesentliche subjektive Beschwerden und ohne Symptome von seiten der

Lunge oder des Genitalapparats verlief. Er bezeichnete diese Erscheinung als Febris intermenstrualis.

In einem Vortrag, den ich im Winter 1905 in der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Dresden hielt, konnte ich in Hinweis auf diesen van Voornveld'schen Fall unter anderem auch mitteilen, daß ich ähnliche intermenstruelle Temperaturanstiege ebenfalls bei tuberkulösen Kranken und besonders auffallend bei einer Kranken, die sich in der Rekonvalescenz vom Typhus befand, beobachten konnte (cf. den 1. Fieberrelaps auf Kurve 6). Schon damals sprach ich die Vermutung aus, daß man diese intermenstruellen Temperaturanstiege unter denselben Bedingungen zu sehen bekommt, wie das prämenstruelle oder besser Ovulationsfieber, nur seltener als dieses, und daß ihnen ganz dieselbe Bedeutung zukommt. Diese Vermutung hat sich mir seither durch Beobachtung weiterer Fälle vollauf bestätigt.

Es wird von verschiedenen Gynäkologen (Schatz u. a.) angenommen, daß wahrscheinlich gar nicht selten in der Zwischenzeit zwischen 2 Ovulationen und Menstruationen noch eine Ovulation, eine sogenannte Zwischenovulation stattfindet, in deren Folge ausgesprochene Molimina, der sogenannte Mittelschmerz, oder auch eine menstruelle Blutung eintreten kann. Es gibt ja Frauen, die eine Zeitlang ungefähr alle 14 Tage menstruieren. Es gibt auch noch andere „Intermenstrualerscheinungen", auf die ich erst kürzlich hingewiesen habe (Münch. Med. Wochenschr. 1907 Nr. 38 u. 39), und aus denen man auf eine Ovulation auch dann schließen kann, wenn keine Menstruation danach auftritt. Daß nun zur Zeit der Zwischenovulation bei Frauen mit irgend einem Krankheitsherd auch einmal Ovulationsfieber auftreten kann, ist danach sehr wahrscheinlich.

Die Fälle, auf die ich heute aufmerksam machen möchte, haben mit den bisher berührten Fällen von periodischem Fieber beim Vorhandensein eines nachweisbaren Infektionsherdes[1]) zwar viel gemein, sie unterscheiden sich aber doch von ihnen nach mancher Richtung hin und scheinen mir ein in sich abgeschlossenes, ganz charakteristisches Krankheitsbild darzustellen.[2])

Es handelt sich um Fieberanfälle, die wie das Ovulationsfieber

1) Zweifellos gehören zu ihnen auch die Fälle von rekurrierendem Fieber bei tuberkulösen, leukämischen oder sarkomatösen Drüsenerkrankungen. Ich habe unsere Fälle daraufhin noch nicht speziell untersuchen können.

2) Ich habe auf diese Krankheitsform vor kurzem in der Münch. med. Woch. 1907 Nr. 38 u. 39 bereits hingewiesen.

meist kurz vor Eintritt einer erwarteten Menstruation, oder in der Zwischenzeit zwischen 2 Menstruationen auftreten und die, wie jenes, in strengen, den Menstruationsperioden des betr. Mädchens genau entsprechenden Zeiträumen ein-, zweimal und noch viel öfter rezividieren können. Wie ich dies schon beim Ovulationsfieber hervorhob, so tritt auch hier meist gegen das Ende des Fieberanfalls die menstruelle Blutung ein.

Das Fieber hat also meist einen prämenstruellen Charakter. Da aber das zeitliche Abhängigkeitsverhältnis der Menstruation von der Ovulation, wie mir scheint, ein sehr lockeres ist, insofern, als die Menstruation zwar meist an dem der Follikelberstung folgenden oder nächstfolgenden Tage, gelegentlich aber auch einige Tage früher oder später eintreten kann, so kann auch beim Ovulationsfieber, dessen Akme wahrscheinlich zur Zeit der Follikelberstung erreicht wird, die Menstruation gelegentlich einmal verfrüht, d. h. im Beginn des Anfalls, oder verspätet, d. h. erst nach der völligen Entfieberung eintreten. Bisweilen bleibt aber die erwartete Blutung auch aus.

In dieser Richtung läßt sich demnach nichts Charakteristisches feststellen. Es liegen dabei individuelle Verschiedenheiten vor.

Viele Frauen behalten ihre Menstruation auch während schwerer Krankheiten dauernd bei, andere werden vorübergehend amenorrhoisch, sobald die leiseste Störung der Gesundheit eintritt.

In den Fällen, in denen die Menstruation während mehrerer Recidive ausbleibt, bedeutet das Wiedereintreten derselben, daß die Krankheit wenigstens momentan überwunden ist.

In einem derartigem Fall konnte man schon aus der Temperaturkurve ablesen, wie bis zum Eintritt der Menstruation, d. h. bis zur Genesung, die einzelnen Anfälle allmählich an Schwere abnahmen. (cf. Kurve 1).

Die Menstruation verlief in meinen Fällen, soweit sie eintrat, meist völlig normal; nur ausnahmsweise war sie abnorm stark und langdauernd. Bei zweien von meinen Kranken waren auch leichte dysmenorrhoische Schmerzen vorhanden, die aber erst mit dem Eintritt der Blutung, nicht prämenstruell, einsetzten. Bei beiden Kranken waren dysmenorrhoische Beschwerden früher auch dann häufig eingetreten, wenn die Menstruation nicht von Fieber begleitet war. In dem einen dieser Fälle verloren sie sich völlig, während schwere Anfälle des Ovulationsrheumatoids noch jahrelang recidivierten. Für die Annahme, daß dem Ovulations-

rheumatoid etwa eine entzündliche Erkrankung der Genitalien zugrunde liegen möchte, war in meinen Fällen nicht der geringste Anhaltspunkt gegeben. Ich beobachtete die Krankheit besonders häufig bei Virgines. In keinem meiner Fälle hatten die dysmenorrhoischen Beschwerden einen prämenstruellen Charakter, was der Fall zu sein pflegt, wenn sie auf entzündlichen Prozessen der Genitalien beruhen.

Der einzelne voll ausgeprägte Fieberanfall ist nun durch folgende Merkmale charakterisiert.

Er verläuft unter dem Bilde einer schweren Infektion resp. Intoxikation des Körpers mit hochgradiger Prostration der Kräfte, mit Fieber und einer Reihe von Symptomen, die ich kurzweg als rheumatische bezeichnen möchte.

Es gelingt nicht, wie in den zuerst berührten Fällen von Ovulationsfieber irgend einen Infektionsherd im Körper nachzuweisen, oder doch mit einiger Wahrscheinlichkeit zu vermuten.

Demnach sind die Kranken auch in den fieberfreien Zeiten, abgesehen von den sehr chronischen Fällen, in denen der einzelne Anfall als solcher Spuren hinterläßt, anscheinend vollkommen gesund.

Ich sehe davon ab, lange Krankengeschichten wiederzugeben, sondern will mich darauf beschränken, ein möglichst ausführliches Bild von einem einzelnen Anfall zu zeichnen, wie es zwar in der Schwere sehr wechselt, sich mit kleinen natürlichen Abweichungen in seinen Symptomen aber immer wiederholt.

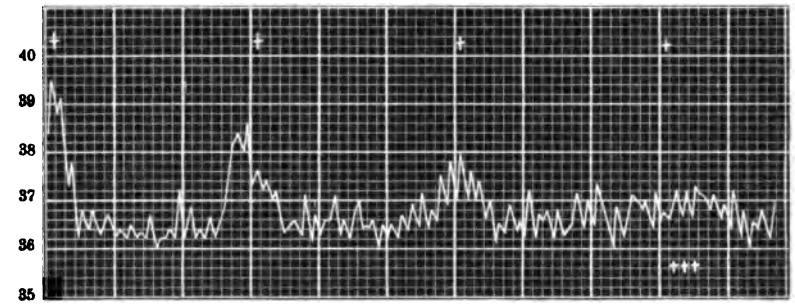
Das Fieber (cf. Kurve 1—4) setzt meist allmählich ein, steigt staffelförmig an, und erreicht in einigen Tagen seinen Höhepunkt. Es hält sich häufig auf mittlerer Höhe, aber auch Temperaturen bis zu 40° und darüber sind nicht sehr selten. Schüttelfröste kommen im Beginn und während des Fieberfalls nur selten vor. Der Abfall des Fiebers ist meist ein lytischer. Die Dauer des ausgesprochenen Anfalls beträgt selten mehr als 4—7 Tage.

Stets, auch wenn das Fieber nicht so hoch ist, ist das Allgemeinbefinden wesentlich gestört; die Kranken fühlen sich meist schon vom 1. Tage ab außerordentlich abgespannt, sind apathisch, aber niemals direkt benommen.

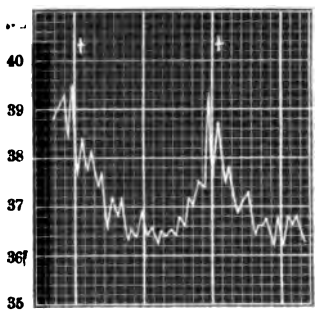
Von objektiven Beschwerden finden sich im Beginn des Anfalls Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen, manchmal auch Leibschmerzen; nicht selten kommt einmaliges oder wiederholtes Erbrechen vor. Der Appetit schwindet vollkommen, die Zunge ist dick belegt, der Stuhlgang ist angehalten. Die Kranken machen

Kurve 1—6. Rekurrierendes rheumat. Ovulationsfieber.

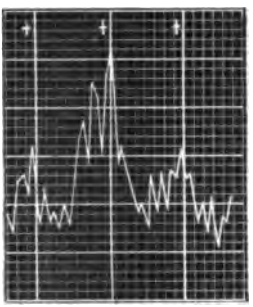
Kurve 1.



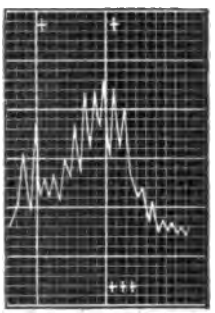
Kurve 2.



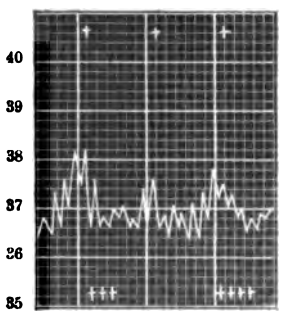
Kurve 3.



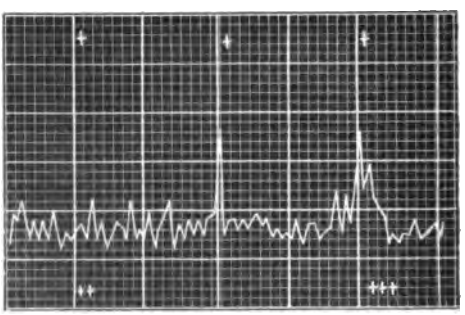
Kurve 4.



Kurve 5.



Kurve 6.



Erklärung der Temperaturkurven.

Die Kreuze über den Kurven geben den vermutlichen Tag der Ovulation an, d. h. den Tag der Akme des Fiebers, resp. den der Menstruation vorangehenden Tag.

Die Kreuze unter den Kurven bezeichnen die Menstruationstage.

Durch die vertikalen Striche werden auf den Kurven die physiologischen Wochen abgeteilt.

Die Dauer einer physiologischen Woche beträgt auf Kurve 1 und 2: 7 Tage; auf Kurve 3: 7,7 Tage; auf Kurve 4 und 5: 6,8 Tage; auf Kurve 6: 7,3 Tage.

im Beginn einen ausgesprochen typhösen Eindruck, und in fast allen unseren Fällen wurde zunächst an Typhus gedacht.

Nun tritt aber früher oder später der rheumatische Symptomenkomplex hervor. In leichteren Fällen kommt es zu flüchtigen, aber sehr intensiven Gelenkschmerzen ohne objektiven Befund, in schwereren zu sehr schmerzhaften, aber ebenfalls meist sehr flüchtigen Anschwellungen einzelner Gelenke; sehr große Ergüsse in den Gelenken oder ein Übergehen des Ergusses in Abscedierung habe ich niemals beobachtet.

Es können alle Gelenke, beispielsweise auch die Kiefergelenke, erkranken, mit besonderer Vorliebe werden aber die Hand-, Finger- und Fußgelenke, und diese meist symmetrisch betroffen. Bei verschiedenen Anfällen können bei demselben Individuum verschiedene Gelenke erkranken.

Die Gelenkerkrankung beherrscht keineswegs das Krankheitsbild; ganz im Vordergrund stehen vielmehr die schweren Allgemeinerscheinungen und die enorme Erschöpfung der Kranken; die Gelenkerscheinungen treten vielmehr als Episoden auf; sie fehlen wohl bei keinem Anfall vollständig, beschränken sich aber oftmals auf ganz flüchtige Schmerzen in einem Gelenk.

In chronischen Fällen mit sehr zahlreichen Fieberattacken können schließlich gewisse Veränderungen in den Gelenken dauernd zurückbleiben; einzelne Gelenke bleiben aufgetrieben und in ihrer Bewegungsfreiheit behindert. Schwere Ankylosen oder Deformierungen habe ich niemals gesehen.

Neben den Gelenken können auch die Sehnen und Sehnenscheiden erkranken. Einige Male sah ich im Verlauf eines Anfalls Knötchen in den Sehnen oder Sehnenscheiden der Finger entstehen, die zu einer stets sich wieder zurückbildenden Verkürzung der Sehnen mit Kontraktur eines resp. mehrerer Finger führten. Manchmal fühlt und hört man Reibegeräusche der Sehnen bei Bewegungen der Finger.

Sehr beachtliche Erscheinungen treten nun weiter in jedem schwereren Fall von seiten des Zirkulationsapparates auf; oftmals kann man schon am 1., häufiger am 2. und 3. Krankheitstag eins oder mehrere der Symptome nachweisen, die auf eine Erkrankung des Herzmuskels hindeuten; man findet dann Dilatationen, Arhythmie, Doppelschläge, systolische, seltener diastolische Geräusche usw. Die Herzmuskelstörung erreicht manchmal sehr bedrohliche Grade, es kann ausgesprochene Herzschwäche eintreten. Der Puls ist im Anfall meist sehr klein und beschleunigt, er kann

eine Frequenz von 140—200 Schlägen in der Minute erreichen. Die Zirkulationsstörung tritt auch durch die fast stets vorhandene sehr hochgradige Cyanose und die oft sehr beträchtliche Dyspnoe oder geradezu Orthopnoe in die Erscheinung, ferner dadurch, daß die Extremitäten sich kühl anfühlen. An dieser Stelle sei beiläufig erwähnt, daß ich einige Male in den Fingern ausgesprochene ischämische Erscheinungen auftreten sah; die Finger waren dann vorübergehend ganz blaß, kalt und gefühllos.[1])

In sehr seltenen Fällen erkrankt auch das Perikard; man findet neben perikarditischem Reiben gelegentlich kleine perikarditische Exsudate. Ob auch das Endokard mit erkrankt, entzieht sich meiner Kenntnis. In dem einen meiner Fälle, der zur Sektion kam, und in dem klinisch die ausgesprochenen Symptome einer Mitralinsufficienz nachweisbar waren, fand sich nur eine fettige Degeneration des Herzmuskels, während die Klappen völlig intakt waren.

Alle die genannten Erscheinungen von seiten des Herzens können sich nach einem Anfall vollständig zurückbilden, so daß man einige Zeit nach dem Anfall am Herzen nichts Krankhaftes mehr nachweisen kann; beim nächsten Anfall können sie dann erneut auftreten. Manchmal bleiben aber schon nach dem 1. Anfall Residuen zurück, entweder die Erscheinungen eines Vitiums oder einer Synechie des Herzbeutels usw. Auch derartig veränderte Herzen können bei jedem folgenden Anfall Erscheinungen einer neuen Erkrankung zeigen.

Nicht konstant, sondern nur gelegentlich treten weiterhin Komplikationen von seiten der Pleura auf; entweder findet sich nur pleuritisches Reiben in einem kleineren oder größeren Bezirk, oder es lassen sich wirkliche Exsudate nachweisen. Auch die

---

1) Die gleichen vasomotorischen Erscheinungen sah Schmoll bei verschiedenen Formen von Herzmuskelerkrankungen, u. a. auch bei postinfektiöser Myokarditis auftreten (Münch. med. Woch. 1907 Nr. 41). Ich habe sie aber auch in Abortivfällen des Ovulationsrheumatoids beobachtet, in denen eine Herzmuskelerkrankung klinisch nicht nachweisbar war. Bei der einen meiner Kranken, die seit nunmehr 5 Jahren an schweren Anfällen des Ovulationsrheumatoids leidet, traten diese Erscheinungen, die an die Raynaud'sche Krankheit erinnerten, als Initialsymptome auf, d. h. schon 6—9 Monate vor dem ersten hochfieberhaften Anfall bemerkte die Kranke zur Zeit der Menstruation schmerzhafte Schwellungen der Fingergelenke und jene ischämischen Erscheinungen. Von Temperatursteigerungen hat die Kranke damals noch nichts bemerkt; sie ist auch damals während der Menstruation noch nicht bettlägerig gewesen.

pleuritischen Erscheinungen können bei mehreren Anfällen recidivieren, sei es, daß sie vorher vollständig geschwunden waren, oder pleuritische Verwachsungen hinterlassen hatten.

Eine höchst eigenartige Komplikation habe ich bisher bei zwei Kranken mit sehr häufig recidivierenden Anfällen beobachtet, nämlich das Eintreten einer Parotitis, und zwar leitete die Parotitis den Anfall meist ein, so daß sie schwerlich den Parotitisfällen an die Seite gestellt werden kann, die gelegentlich im Verlauf von manchen akuten Infektionskrankheiten auftreten. Meist waren beide Parotiden von einer sehr schmerzhaften, brettharten Infiltration befallen und die benachbarten Weichteile, namentlich die Wangen wiesen ein sehr hochgradiges Oedem auf. Die zuerst erkrankte Parotis war meist stärker infiltriert, und schmerzhafter als die 1 oder 2 Tage später erkrankte. Auch diese Parotitis recidivierte häufig, aber nicht bei jedem, sondern nur bei dem einen oder anderen Anfall. Sie bildete sich regelmäßig innerhalb von 3—4 Tagen zurück. Die eine meiner Kranken entleert stets beim Zurückgehen der Infiltration spontan, und namentlich bei Druck auf die Parotis aus dem Stenson'schen Gang eine zähe, weißliche, geschmacklose Flüssigkeit, die beim Stehen in Form eines weißen Niederschlags sedimentiert, der unter dem Mikroskop aus Leukocyten besteht. Es ist mir nicht bekannt, ob eine ähnliche Beobachtung auch bei anderen Formen der Parotitis gemacht worden ist.

Von weiteren Symptomen sind noch folgende zu nennen: Im Urin finden sich während des Anfalls häufig Spuren von Eiweiß und vereinzelte hyaline Zylinder. Die Diazoreaktion ist im Anfall manchmal positiv.

Die Milz ist bisweilen palpabel, aber stets nur wenig angeschwollen.

Die Zahl der Leukocyten war bei 11 Anfällen von 4 Kranken, bei denen ich daraufhin untersucht habe, stets herabgesetzt; durchschnittlich fand ich etwa 4000–5000 Leukocyten, die Zahl ging aber einmal bis auf 2000 herab.

Das mikroskopische Blutbild war immer völlig normal; die Leukocyten überwogen beträchtlich über die Lymphocyten. Krankhafte Formen der Blutzellen habe ich nicht finden können. Der Hämoglobingehalt ist bei nur wenigen Anfällen nicht verändert, sinkt aber in chronischen Fällen auf 60—70 %.

Blutkulturen waren bei meinen 6 Kranken stets negativ.

Während des Anfalls kommt es meist zu starken Schweißen. Gelegentlich treten Urticaria- oder Roseola-ähnliche Erytheme auf.

In meinen beiden chronischen Fällen mit sehr zahlreichen, sich über Jahre erstreckenden Recidiven nahm die Haut schließlich eine eigentümliche Beschaffenheit an; sie wurde sehr dünn, wachsartig, blaß und durchscheinend, dabei trocken und eigentümlich zähe, unnachgiebig und gespannt; dies machte sich namentlich im Gesicht geltend, wo der Mund dadurch förmlich gespitzt wurde und das Öffnen des Mundes schon durch die Spannung der Haut erschwert wurde. Die Haare fielen stark aus und wurden sehr dünn.

Daß die Ernährung der Kranken bei sehr zahlreichen Fieberattacken beträchtlich leidet, ist wohl selbstverständlich. Das Gewicht einer meiner Kranken, die vor 2 Jahren noch etwa 100 Pfd. wog, ist jetzt auf 80 Pfd. zurückgegangen; eine andere Kranke nahm in $1\frac{1}{2}$ Jahren 13 Pfd, ab.

Damit ist das Bild eines einzelnen Anfalls mit den Residuen, die er hinterlassen kann, wohl erschöpft.

Abgesehen von den geschilderten schweren Anfällen kommen auch sehr häufig ganz leichte Abortivformen der Krankheit vor. Vielleicht gehören schon die namentlich bei jungen Mädchen und klimakterischen Frauen nicht seltenen Fälle hierher, in denen kurz vor Eintritt der Menstruation recht heftige „rheumatische“ Schmerzen in den Muskeln oder Gelenken ohne Fieber und ohne objektiven Befund auftreten.

Gar nicht selten kann man ferner, namentlich bei jungen Mädchen, schmerzhafte Anschwellungen einzelner Gelenke, besonders der Finger- und Fußgelenke, beobachten, die ohne Fieber und ohne Allgemeinerscheinungen zur Zeit der Menstruation entstehen, und sich oft rasch zurückbilden, die sich aber auch wochen- und monatelang halten können. In 2 meiner Fälle gingen diese fieberlosen Gelenkschwellungen den schweren Anfällen von rheumatischem Ovulationsfieber um mehrere Monate voraus.

Die Diagnose der Krankheit bereitet keine erheblichen Schwierigkeiten, wenn man das Krankheitsbild kennt, auch dann nicht, wenn nur ein einzelner Anfall zur Beobachtung kommt. — Im Beginn denkt man gewöhnlich an Typhus, zumal wenn sich neben dem staffelförmigen Anstieg der Temperatur (cf. Kurve 4), neben dem schweren typhösen Status noch eine Milzschwellung oder eine Roseola oder eine positive Diazoreaktion oder eine Leuko-

penie nachweisen läßt und wenn die rheumatischen Erscheinungen nicht mehr hervortreten, wie man es auch im Verlauf eines Typhus gelegentlich sieht. Aus dem weiteren Verlauf der Krankheit ergibt sich ja dann ohne weiteres, daß diese Diagnose eine irrtümliche war, abgesehen davon, daß Blutkulturen und die Vidal'sche Reaktion ein negatives Resultat ergeben.

In den meisten Fällen wird man auf die Diagnose einer Polyarthritis rheumatica acuta zukommen und sich damit begnügen, zumal man ja über die Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus noch gar nichts weiß.

Ich halte es für ganz zweifellos, daß der Symptomenkomplex, den wir gemeinhin als akuten Gelenkrheumatismus bezeichnen, eine ganz spezifische Krankheit noch unklarer Ätiologie darstellt, die namentlich durch das prompte Reagieren auf Salicylpräparate wohl charakterisiert ist; ebenso zweifellos scheint es mir aber auch, daß ein ganz gleiches oder doch sehr ähnliches Krankheitsbild außer durch diese, vorläufig noch unbekannte spezifische Schädlichkeit, noch durch viele andere, zum großen Teil auch schon bekannte Schädlichkeiten, teils bakterieller, teils toxischer Natur hervorgerufen werden kann. Wir wissen, daß ein dem gewöhnlichen Gelenkrheumatismus ganz ähnliches Bild durch gonorrhoische oder septische Erkrankungen hervorgerufen werden kann, wir kennen die sogenannten Pseudorheumatismen bei Scharlach, Diphtherie, Typhus, Phthise; wir wissen, daß durch rein toxische Schädlichkeiten, z. B. nach Serum-Injektionen Gelenkschwellungen vorkommen können. Man ist heutzutage in der Diagnostik insofern schon ein Stück weiter gekommen, als man wenigstens die nach akuten Infektionskrankheiten auftretenden Rheumatismen nicht mehr mit dem echten akuten Gelenkrheumatismus zusammenwirft, sondern ihnen die Sonderbezeichnung des Pseudorheumatismus gibt. Zweifellos wird aber noch vieles unter dem Namen des akuten Gelenkrheumatismus zusammengefaßt, was der Ätiologie nach ihm ebenso fremd ist, wie z. B. die Pseudorheumatismen bei Phthise oder nach Seruminjektionen und was mit ihm weiter nichts gemein hat, als einige Symptome.

Zwar haben die von mir beschriebenen Fälle von rheumatischem Ovulationsfieber einige wesentliche Symptome mit der typischen akuten Polyarthritis gemein; das ganze Krankheitsbild, in dem, wie gesagt, die eigentlichen Gelenkerscheinungen sehr in den Hintergrund treten, weist aber schon darauf hin, daß man es hier mit einer andersartigen Krankheit zu tun hat, abgesehen davon, daß Salicyl in diesen Fällen stets völlig wirkungslos ist.

Es kommen aber entschieden Fälle vor, bei denen man im Zweifel sein kann, ob eine echte Polyarthritis oder ein Ovu-

lationsrheumatoid vorliegt. Auch nach Ablauf eines scheinbar echten Gelenkrheumatismus beobachtet man nicht selten bei den folgenden Menstruationen prämenstruelle Temperatursteigerungen, die ebenfalls mit leichten rheumatischen Erscheinungen einhergehen können. Offenbar ist das Ovulationsrheumatoid dem akuten Gelenkrheumatismus genetisch verwandt.

In vielen Fällen, in denen die rheumatoiden Erscheinungen sehr in den Hintergrund treten, mag wohl auch oft die Verlegenheitsdiagnose Influenza oder Sepsis gestellt worden sein. Sehr rätselhaft wird die Krankheit für den, der sie nicht kennt, dann, wenn mehrere schwere Recidive des Ovulationsrheumatoids zur Beobachtung kommen. In einem solchen Falle, den wir im Jahre 1904 auf der Abteilung hatten, konnten wir, da wir damals die Krankheit noch nicht kannten, überhaupt keine Diagnose stellen; der Fall, der zum Exitus kam, blieb damals dunkel und wurde auch durch die Sektion, die ein völlig negatives Resultat hatte, nicht aufgeklärt.

Das rekurrierende rheumatoide Ovulationsfieber scheint relativ häufig vorzukommen, wenn auch Fälle mit zahlreichen Recidiven seltener sein mögen; ich verfüge bereits über 6 Fälle mit Recidiven und über sehr zahlreiche Fälle, namentlich Abortivfälle, in denen nur ein Anfall beobachtet wurde.

Von den 6 rekurrierenden Fällen habe ich bei den ersten beiden Kranken je 2, bei der 3. Kranken 5, bei der 4. Kranken 6, bei der 5. Kranken 7 derartige Anfälle während meiner Assistentenzeit selbst zu beobachten Gelegenheit gehabt. Die erste, zweite und vierte Kranke sind bis jetzt recidivfrei geblieben. Bei der 3. Kranken, von der die Kurven Nr. 1 und 2 stammen, war zwischen dem 3. und 4. Anfall eine Pause von etwa $1\,^1/_2$ Jahr, in welcher Zeit die Kranke nach ihrer Angabe nur einen leichten Anfall überstand, aber im übrigen arbeitsfähig war. Bei der 5. Kranken, die im Krankenhaus 7 Anfälle durchmachte, und die bald nach dem letzten Anfall zum Exitus kam, sind nach ihrer Angabe schon seit 2—3 Jahren vor der Aufnahme ins Krankenhaus, die im Mai 1904 erfolgte, sehr zahlreiche, der Beschreibung nach typische, und den im Krankenhause beobachteten ganz analoge Anfälle von recurrierendem Ovulationsfieber mit schmerzhaften Gelenkschwellungen aufgetreten. Die betreffende Kranke hat seit dieser Zeit immer periodisch liegen müssen, und war infolgedessen vollständig arbeitsunfähig. Im Mai 1904 fanden sich bereits als Residuen der Anfälle Gelenkversteifungen, die oben geschilderten, eigentümlichen Veränderungen der Haut, sowie die Erscheinungen einer Mitralinsufficienz, denen aber, wie die Sektion ergab, keine Erkrankung der Klappen, sondern lediglich eine Erkrankung des Herzmuskels zugrunde lag (cf. oben).

Die Kranke hat einen sehr leichten Anfall mit einer Temperatur-

steigerung von nur 37,6 im Februar 1903 in der Leipziger Universitäts-Klinik durchgemacht. Wie ich aus der mir gütigst überlassenen Krankengeschichte ersehen konnte, gab sie dort an, „im vorigen Jahre" (1902) an Gelenkrheumatismus erkrankt zu sein, der jetzt von neuem auftrat. Schon damals wurde eine Mitralinsufficienz diagnostiziert. Der Fall wurde in Leipzig als Polyarthritis rheumatica acuta aufgefaßt.

Die Kranke ging an einer während des letzten Anfalls von Ovulationsfieber auftretenden ganz schauderhaften, nekrotisierenden Furunkulose zugrunde. Die 6. Kranke endlich, bei der seit Januar 1903 bis heute mehr als 20 schwere und zahlreiche leichtere Anfälle beobachtet worden sind und bei der ebenfalls sehr traurige Residuen der Anfälle in Form von Gelenksteifigkeiten, pleuritischen und perikarditischen Verwachsungen usw. zurückgeblieben sind, stand früher in Behandlung des verstorbenen Dr. Fritz Förster, und ist nach dessen Tod in meine Behandlung übergegangen. Die sehr ausführliche Krankengeschichte und die ganz regelmäßigen, täglichen Temperaturaufzeichnungen sind mir gütigst überlassen worden und lassen mir keinen Zweifel, daß auch alle die früheren Anfälle mit den von mir selbst beobachteten 3 letzten schweren Anfällen vollkommen übereinstimmen.

Es mag auffallen, daß die Krankheit bei ihrer offenbaren relativen Häufigkeit bisher in ihrem Vorkommen und in ihrer Bedeutung noch nicht erkannt worden ist; und doch ist dies verständlich. In Krankenhäusern und Kliniken wird man wohl meist nur einen Anfall zu beobachten Gelegenheit haben, weil die Kranken sich nach dem Anfall sehr rasch erholen, und dann bald anscheinend als gesund entlassen werden. Der einzelne Anfall kann aber als etwas atypische Polyarthritis oder als Influenza aufgefaßt werden.

Und selbst wenn die Kranken nach Wochen oder Monaten mit einem ähnlichen Krankheitsbild wieder ins Krankenhaus kämen, wird man doch wieder dieselbe Diagnose stellen, in der Meinung, daß ein gewöhnliches Recidiv vorläge. Mehr als 2 Recidive scheinen aber schon seltener zu sein. In der Praxis wird wahrscheinlich die Krankheit häufiger beobachtet werden, es ist aber ja bekannt, daß in der Praxis gerade die interessantesten und wertvollsten Fälle leider nur zu oft für die Wissenschaft verloren gehen.

Der Zusammenhang der geschilderten Fieberanfälle mit dem Menstruationsvorgang im weitesten Sinne mag namentlich deshalb verborgen geblieben sein, weil den Gynäkologen diese Fälle wohl kaum unter die Hände kommen, und weil von seiten der Internisten der Menstruation ganz allgemein keine große Beachtung geschenkt wird und endlich, weil die Menstruation bei den Anfällen, wie erwähnt, sehr häufig ausbleiben kann.

Das Ovulationsrheumatoid scheint ganz vorwiegend bei

jungen Mädchen vorzukommen, und zwar hauptsächlich in den ersten Jahren nach vollendeter Pubertät.

Zwei meiner Kranken, die im 12. und 13. Jahre ihre Periode bekommen hatten, erkrankten im 16. Jahre, bei 2 Kranken, die im 16. resp. 17. Jahre erstmalig menstruiert waren, kamen die Anfälle im 17, resp. 18. Jahre erstmalig zur Beobachtung. Eine weitere Kranke stand im 22. Lebensjahr, als sie erkrankte. Diese 5 Kranken waren sämtlich Virgines intactae.

Aber auch in höherem Alter kann die Erkrankung vorkommen; eine meiner Patientinnen, die verheiratet und Mutter von 3 gesunden Kindern war, stand im 34. Jahre; bei ihr verliefen die beiden Anfälle, die sie durchmachte, sehr leicht, und hinterließen keinerlei Veränderungen.

Wenn ich mich jetzt mit ein paar Worten zur Erklärung des rekurrierenden rheumatoiden Ovulationsfiebers wende, so sind m. E. dafür nur zwei Möglichkeiten gegeben, falls man den kausalen Zusammenhang der Fieberanfälle mit dem periodisch sich vollziehenden Prozeß der Ovulation anerkennt; und dieser Zusammenhang kann bei dem regelmäßigen, prompten Zusammentreffen des Fiebers mit dem bekannten Ovulationstermin, resp. der Menstruation des betreffenden Individuums wohl kaum bezweifelt werden.

1. Es liegt einmal die Möglichkeit vor, daß im Sinne meiner oben gegebenen Darlegungen irgendwo im Körper ein nicht auffindbarer, dunkler Krankheitsherd sitzt, der zur Zeit der Ovulation aufgewühlt wird. Die Fälle wären dann hinsichtlich ihrer Pathogenese den Fällen von prämenstruellem resp. Ovulationsfieber beim Vorhandensein eines nachweisbaren Infektionsherdes (in den Genitalien, Lungen, in Drüsen usw.) durchaus an die Seite zu stellen.

Daß aber dem Ovulationsrheumatoid ein klinisch oder anatomisch nachweisbarer Infektions- oder Eiterherd zugrunde liegen möchte, halte ich nicht für sehr wahrscheinlich. Wohl ist es denkbar, daß ein krankhafter Prozeß z. B. in den Genitalien oder Lungen für längere Zeit völlig latent bleiben kann; es ist aber schwer verständlich, daß ein Infektions- oder Eiterherd, der 5 Jahre lang die schwersten und bedrohlichsten Fieberanfälle veranlaßt, und sich dadurch als höchst virulent charakterisiert, in dieser langen Zeit bei der eingehendsten, auf alle Momente Bedacht nehmenden klinischen Untersuchung und Beobachtung dem Nachweis entgehen, und in der, manchmal monatelangen Zwischenzeit zwischen den

Anfällen latent bleiben sollte. Im allgemeinen ist dann, wenn schwere, fieberhafte Anfälle von Ovulationsfieber auftreten, der Ausgangsherd der Krankheit nicht latent, sondern tritt auch in der Zwischenzeit in die Erscheinung. Dies ist z. B. der Fall, wenn fiebernde Phthisikerinnen zur Zeit der Ovulation einen weiteren, bisweilen sehr beträchtlichen Anstieg der Temperatur erfahren. Die Fälle von Ovulationsfieber, denen ein nachweisbarer, aber im übrigen latenter Infektionsherd zugrunde liegt, verlaufen meist sehr leicht; meist handelt es sich dabei um rasch vorübergehende Temperatursteigerungen.

Nur selten macht ein im übrigen latenter Infektionsherd hohes, länger dauerndes Fieber mit schweren Allgemeinerscheinungen; noch seltener sieht man aber in solchen Fällen ein häufiges Recidivieren derartiger schwerer Anfälle. Ich sah dies bisher nur bei einigen Kranken mit Lungentuberkulose und bei einer Kranken mit chronischer Pyelitis; in diesen Fällen bereitete aber der Nachweis des Infektionsherdes keine Schwierigkeiten. Gegen die Annahme, daß etwa ein abgekapselter und deshalb im allgemeinen latenter Absceß die Krankheit verursachen möchte, scheint mir die während der Anfälle beobachtete Leukopenie schwer ins Gewicht zu fallen. Ganz besonders wichtig ist aber in dieser Richtung der eine meiner Fälle, in dem bei der durch Prosektor Dr. Geipel ausgeführten, alle Eventualitäten berücksichtigenden Sektion (Eröffnung der Nebenhöhlen der Nase, Durchsägung der Knochen usw.) kein alter Infektionsherd nachweisbar war, der eine Erklärung für die Krankheit hätte abgeben können.[1])

Weiterhin ist zwar bekannt, daß septische Krankheiten nicht selten mit rheumatischen Erscheinungen einhergehen; daß in solchen Fällen aber bleibende Gelenkveränderungen und namentlich Veränderungen an den Sehnen und Sehnenscheiden auftreten könnten, ist mir nicht wahrscheinlich.

Nach alledem möchte ich, wie gesagt, nicht glauben, daß meinen Fällen von rheumatoidem Ovulationsfieber ein alter Eiterherd resp. sonst ein wenigstens anatomisch nachweisbarer Infek-

---

1) Es fanden sich multiple gangränöse Furunkel, ein akuter septischer Milztumor, eine akute septische Pneumonie. Der Herzmuskel war fettig degeneriert, das Endokard aber intakt. Sonst waren keine krankhaften Veränderungen nachweisbar, speziell erwiesen sich die Genitalien (Uterus, Tuben, Ovarien) als durchaus normal. Eine mikroskopische Untersuchung der Ovarien ist leider unterblieben, weil uns damals die Krankheit noch unbekannt war.

tionsherd zugrunde liegen sollte, sondern ich möchte vermuten, daß es sich dabei doch um etwas Besonderes handelt, vielleicht um eine der echten, spezifischen Polyarthritis verwandte, vorläufig noch ganz unklare, infektiöse Erkrankung, deren Ausgangspunkt nicht aufzufinden ist.

Auch bei der echten Polyarthritis sind wir ja hinsichtlich des Ausgangsherdes resp. der Eintrittspforte der Krankheit noch völlig im unklaren.

Die nicht seltenen Fälle von Polyarthritis, die im Anschluß an eine Angina auftreten, haben den Gedanken nahe gelegt, daß die Tonsillen die Eintrittspforte für die Krankheit abgeben möchten. Solange wir aber über die Ätiologie der Polyarthritis noch nichts wissen, scheint es mir naheliegender zu sein, diese Fälle vorläufig als infektiöse Pseudorheumatismen aufzufassen. In keinem meiner Fälle von Ovulationsrheumatoid fand sich eine Erkrankung der Gaumen- und Rachenmandeln.

2. Die andere Möglichkeit ist die, daß die Quelle der Erkrankung im Ovarium selbst zu suchen ist, und da kein Anhaltspunkt für die Annahme gegeben ist, daß das Ovarium selbst organisch krank wäre, so müßte man vermuten, daß die Krankheit durch gewisse krankhafte, toxisch wirkende Sekrete eines nicht funktionstüchtigen Ovariums hervorgerufen wird, die bei der periodisch sich vollziehenden Ovulation frei werden und in den Kreislauf gelangen könnten, daß es sich also dabei um eine Störung der sekretorischen Tätigkeit der Ovarien handeln möchte.

Diese Annahme hat manches für sich. Einmal könnte man vielleicht mit dieser Annahme die eigentümliche Beobachtung in Einklang bringen, daß bei den Anfällen des Ovulationsrheumatoids gelegentlich auch die Parotis, und zwar primär mit erkrankt. Einige Autoren nehmen ja eine gewisse innere Verwandtschaft, einen inneren Zusammenhang zwischen Ovarien und Parotis an.

Weiter würde sich auch der negative Sektionsbefund in dem einen unserer Fälle ohne weiteres mit dieser Annahme vereinbaren lassen.

Es fragt sich nur, ob ein nicht bakterielles Toxin, worum es sich ja in dem Falle handeln würde, das geschilderte schwere Krankheitsbild verursachen könnte. Dies scheint zunächst recht unwahrscheinlich, und doch darf man diese Frage m. E. keineswegs ohne weiteres verneinen. Ich brauche nur daran zu erinnern, daß man z. B. nach Serumeinspritzungen gelegentlich Fieber und rheumatische Erscheinungen auftreten sieht.

Welcher von den beiden Theorien, die sich zur Erklärung des

Ovulationsrheumatoids anführen lassen, der Vorzug zu geben ist, ist nicht leicht zu entscheiden.

Nach Analogie mit den anderen Fällen von Ovulationsfieber hat die zuerst angeführte Theorie entschieden mehr für sich.

Die Ovulation beherrscht nun das Krankheitsbild in folgender Weise:

Der höchste Gipfel, die Akme des Ovulationsfiebers wird, wie ich das schon in einer früheren Arbeit hervorhob, wahrscheinlich ganz regelmäßig mit dem Augenblick der Follikelberstung erreicht; das ist der Zeitpunkt, wo die Krankheit auf ihrem Höhepunkt angelangt ist und wo namentlich auch die bedrohlichsten Erscheinungen von seiten des Herzens auftreten. Man kann gelegentlich aus einem plötzlichen Ansteigen der Pulsfrequenz ganz direkt den Moment der Abstoßung des Eies erkennen. Zu diesem Zeitpunkt kommen gelegentlich ganz enorme Paroxysmen von Tachykardie zur Beobachtung.

Offenbar werden meist schon zur Zeit der Follikelreifung toxisch wirkende Substanzen, gleichviel aus welchen Quellen, frei; deshalb findet man meist schon einige Tage vor der Follikelberstung Fieber, das je nach der Intensität der Giftwirkung manchmal schon 4 oder 5, manchmal erst 1, 2 oder 3 Tage vor der Follikelberstung, manchmal erst am Tage der Follikelberstung selbst eintritt und mit zunehmender Reife des Follikels allmählich ansteigt. Mit der Follikelberstung hört wahrscheinlich die Überschwemmung des Blutes mit toxisch wirkenden Substanzen auf, und dann sinkt die Temperatur von dem Höhepunkt, auf dem sie angelangt ist, gewöhnlich rasch ab, um so rascher, je mehr Widerstandskraft der Körper besitzt und je geringer die toxische Wirkung des in den Kreislauf gelangten Giftes, d. h. je leichter der Anfall war.

Da die Menstruation der Ovulation meist folgt, setzt die Menstruation, wie schon erwähnt wurde, meist erst ein, wenn das Fieber schon im Zurückgehen oder schon gänzlich vorüber ist.

Die Prognose der Krankheit scheint mir quoad restitutionem insofern immer eine ernste zu sein, als auch bei den leichtesten Anfällen sehr regelmäßig das Herz in Mitleidenschaft gezogen wird, und sehr oft einen bleibenden Schaden, meist unter dem Bild eines Klappenfehlers, davonträgt. Außerdem besteht immer die Möglichkeit, daß noch nach Jahren Recidive auftreten können, wie mein 3. Fall lehrt. In leichten Fällen, bei nur wenigen Fieberattacken scheint quoad vitam keine Gefahr zu bestehen. Wenn sich die Anfälle sehr häufen und einen auf viele

Jahre sich erstreckenden chronischen Verlauf annehmen, scheint mir aber auch die Prognose quoad vitam eine sehr ungünstige zu sein, schon wegen der schweren Ernährungsstörung, die ein derart langes Leiden mit sich bringt, und weil infolge davon die Widerstandsfähigkeit des Organismus immer mehr herabgesetzt wird.

Die Therapie der Krankheit ist wohl vorläufig ganz machtlos und ist eine rein symptomatische. Salicylpräparate haben nur den Effekt, die Temperatur etwas herabzudrücken, bringen aber sonst nicht die geringste Erleichterung; sie sind nicht einmal imstande, die Dauer des Anfalls abzukürzen.

In Anfällen, die ohne Salicyl behandelt wurden, habe ich niemals derart bedrohliche Erscheinungen von seiten des Zirkulationsapparates gesehen, wie in Anfällen, bei denen Salicyl gegeben wurde; ich wende es deshalb jetzt überhaupt nicht mehr an.

In der Annahme, daß vielleicht eine Störung der ovariellen Funktion der Krankheit zugrunde liegen könnte, habe ich in einem Fall lange Zeit Ovarialtabletten gegeben; leider ohne jeden Erfolg.

Man könnte daran denken, in schweren Fällen die Kastration zu empfehlen, denn gleichviel, ob der Krankheitsherd im Ovarium selbst oder anderswo sitzt, so wird er doch durch die periodische Sekretion der Ovarien wahrscheinlich immer wieder aufgerührt. Ehe man sich zu einem solchen Eingriff entschließen würde, müßte aber die ganze Theorie erst noch weiter gefestigt sein.

Die Bezeichnung „rekurrierendes rheumatoides Ovulationsfieber“ oder „rekurrierendes fieberhaftes Ovulationsrheumatoid“ schlage ich deshalb vor, weil sie in Kürze nicht nur die wesentlichsten Symptome der Krankheit, sondern auch deren vermutliche Ätiologie wiedergibt.

Die merkwürdigste und augenfälligste Erscheinung der von mir geschilderten Krankheit ist deren periodisches Auftreten. Ich kann auf die Erscheinung der Periodizität des fieberhaften Ovulationsrheumatoids nur mit wenigen Worten eingehen.

Wie es scheint, vollziehen sich alle Lebensfunktionen des weiblichen Organismus in einer ganz gesetzmäßigen Periodizität. Keine dieser Funktionen hält nun derart greifbare Perioden ein, wie die Menstruation, oder schlechthin „die Periode“ des Weibes, keine ist deshalb auch geeigneter zu Untersuchungen über das Vorhandensein einer Periodizität. In vielen Fällen, in denen die Menstruation bis auf den Tag regelmäßig eintritt, ist eine streng gesetzmäßige Periodizität zweifellos vorhanden und ohne weiteres zu erkennen. Viel häufiger erfolgt aber die Menstruation in scheinbar ganz regel-

losen Zeiträumen, und doch konnte ich auch in diesen Fällen stets ein bestimmtes System nachweisen. Meine diesbezüglichen Untersuchungen sind im Archiv für Gynäkologie Bd. 84 erscheinen. Die wichtigsten Ergebnisse meiner Untersuchungen sind folgende:

Jedes Weib besitzt eine periodische Einheit von der Dauer etwa einer Woche. Die Dauer dieser Einheit, der sogenannten physiologischen Woche beträgt immer nur entweder 6,5 oder 6,8 oder 7,0 oder 7,3 oder 7,7 Tage. Eine andere Einheit scheint es überhaupt nicht zu geben. Jedes Weib behält nun eine dieser Einheiten, d. h. seine spezifische physiologische Woche als Einheit der Menstruation, und wahrscheinlich auch aller anderen periodischen Lebensfunktionen, wie es scheint, unter allen Umständen zeitlebens mit mathematischer Genauigkeit bei. Viele Frauen menstruieren nun regelmäßig nach Ablauf von 2 oder 4 physiologischen Wochen, andere nach Ablauf von 3 physiologischen Wochen; die ersteren stehen, um einen Vergleich aus der Musik zu wählen, im Rhythmus des $^2/_4$ resp. $^4/_4$ Takts, die letzteren im Rhythmus des $^3/_4$ Takts.

Beide Rhythmen zeigen eine große Selbständigkeit. Eine Frau, die lange Zeit regelmäßig im Rhythmus des $^3/_4$ Takts, d. h. allemal nach Ablauf von 3 physiologischen Wochen menstruiert, schlägt nicht selten für längere oder kürzere Zeit, oder nur für ein einzelnes Mal in den Rhythmus des $^2/_4$ Takts um, d. h. zwischen regelmäßige Menstruationsintervalle von der Dauer dreier physiologischer Wochen treten ein oder mehrere Intervalle von der Dauer von 2 oder 2×2 physiologischen Wochen.

Ebenso treten nicht selten zwischen regelmäßige Menstruationsintervalle von 2 oder 4 physiologischen Wochen ein oder mehrere Intervalle von 3 physiologischen Wochen.

Nicht selten kann man ein fortwährendes Umspringen aus dem Rhythmus des $^2/_4$ in den des $^3/_4$ Takts beobachten; das sind die Fälle, in denen die Menstruation scheinbar ganz unregelmäßig auftritt, in denen die Menstruationsintervalle wechselnd bald 1, 2, 2×2, 3, $2 + 3$, 2×3 und andere Mehrfache der physiologischen Woche des betreffenden Individuums betragen können.

In fast jeder langen Menstruationsreihe, der Aufzeichnungen zugrunde liegen, die sich auf viele Jahre erstrecken, wechseln derart arhythmische Perioden mit rhythmischen ab. Arhythmische Perioden finden sich besonders zur Zeit der Pubertät und im Klimakterium.

Die Menstruation tritt nun meistens nicht regelmäßig am Ende

resp. Anfang einer physiologischen Woche ein, sondern sie kommt bald etwas früher, bald etwas später. Diese kleinen Abweichungen gleichen sich aber stets wisder aus; auf eine verfrühte Menstruation folgt stets beim nächsten oder bei einem der nächsten Male eine entsprechend verspätete Menstruation, so daß unter allen Umständen die zeitliche Einheit der physiologischen Woche gewahrt bleibt.

Die Verkürzung oder Verspätung des Eintritts der Menstruation erfolgt nicht willkürlich, sie beträgt vielmehr immer Halbteile der physiologischen Woche des betreffenden Individuums, d. h. eine halbe, viertel oder achtel Woche.

Damit habe ich in aller Kürze die hauptsächlichsten Gesetze wiedergegeben, denen die Menstruation nach meinen Untersuchungen folgt und die man aus jeder längeren Menstruationsreihe herauslesen kann. Es wurde schon hervorgehoben, daß es als wahrscheinlich gelten kann, daß die Menstruation im Verhältnis der kausalen Abhängigkeit von der Ovulation steht; danach müßte man schließen, daß die Ovulation den gleichen Periodengesetzen folgt, und dies scheint auch tatsächlich der Fall zu sein.

Aus gewissen klinischen Erscheinungen, namentlich aus den Intermenstrualphänomenen läßt sich vermuten, daß die Ovulation noch häufiger eintritt, als die Menstruation, daß sie demnach nicht regelmäßig von einer Menstruation begleitet ist. So ist es z. B. ganz zweifellos, daß Weiber, die nur nach Ablauf von 4 physiologischen Wochen menstruieren, sehr häufig gleichwohl schon immer nach Ablauf von 2 physiologischen Wochen ein Ei abstoßen, daß also nur jede 2. Ovulation von einer Menstruation gefolgt ist, und ebenso findet höchstwahrscheinlich bei Frauen, die regelmäßig nach Ablauf von 3 physiologischen Wochen menstruieren, sehr häufig schon nach Ablauf von 1 oder 2 weiteren Wochen eine Ovulation statt. Es ist auf Grund klinischer Erfahrungen sogar nicht unwahrscheinlich, daß manche Frauen mehrmals hintereinander in Intervallen von nur einer physiologischen Woche ein Ei abstoßen. Es scheint mir, daß die Ovulation im allgemeinen nicht in dem Maße zeitlichen Verschiebungen unterworfen ist, wie die Menstruation, daß sie vielmehr im allgemeinen ziemlich streng periodisch verläuft, daß sie sehr regelmäßig genau auf den Anfang, resp. das Ende einer physiologischen Woche fällt. Hingegen habe ich in einzelnen Fällen doch auch Verschiebungen der Ovulation um halbe Wochen beobachtet, die sich, den angeführten Gesetzen folgend, schon bei der nächsten oder einer der 2—3 nächsten Ovula-

tionen wieder ausglichen. Die Symptome, die auf eine Ovulation hindeuten (Erhöhung des Blutdrucks, Paroxysmen von Tachykardie, gewisse Molimina, Temperatursteigerungen usw.) treten also meist in Intervallen von genau 1, 2, 3 oder 4 physiologischen Wochen ein (cf. Kurven 1—6), nur selten werden sie, z. B. das eine Mal schon nach $3^1/_2$, das nächste Mal dann entsprechend erst nach $4^1/_2$ Wochen beobachtet.

Da ich nun für das von mir beschriebene Ovulationsrheumatoid ebenfalls ein kausales Abhängigkeitsverhältnis von der Ovulation annehme, so müßten sich auch in seinem Auftreten die gleichen Periodengesetze nachweisen lassen.

Und diese Vermutung bestätigt sich denn auch in der überraschendsten Weise.

Wenn ich auf Grund meiner oben gegebenen Darlegungen meinen Berechnungen immer den Tag der Akme des Ovulationsfiebers zugrunde lege, so finde ich folgendes:

In meinem 1. Fall (W.) gab die Kranke an, daß ihre Menstruation regelmäßig alle 4 Wochen, aber immer um einige Tage verspätet, einträte. Diese Angabe findet man stets bei Frauen, deren Einheit der physiologischen Woche 7,7 Tage beträgt; sie menstruieren dann, vorausgesetzt, daß sie im Rhythmus des $^4/_4$ Takts stehen, aller 31 Tage (mit kleinen, sich immer weiter ausgleichenden Abweichungen). So verhielt es sich auch in diesem Falle, wie ich aus späteren Aufzeichnungen der Menstruationstage ersehen konnte. Auch das Intervall der beiden Fieberattacken, resp. der beiden Tage, an denen die Akme des Fiebers erreicht wurde, betrug in diesem Falle genau 31 Tage. Die Kranke war während der Anfälle amenorrhoisch. Sie hatte ihre Menstruation zum letzten Male 30 Tage vor dem ersten Fieberanfall gehabt, und 32 Tage nach dem zweiten Anfall war sie wiederum menstruiert.

Auch von der 2. Patientin (H.) besitze ich Aufzeichnungen der Menstruationstage, aus denen hervorgeht, daß sie mit der Einheit der physiologischen Woche von 6,8 Tagen aller 4 Wochen, d. h. im Mittel aller 27 Tage, menstruiert.

Das Intervall der beiden Fieberanfälle betrug gleichfalls $4 \times 6{,}8 =$ 27 Tage. Ihre Menstruation trat am Ende des ersten Fieberanfalls ein, blieb beim zweiten Anfall aus, um am 26. Tage nach dem zweiten Anfall wiederzukommen.

Die 3. Patientin (J.) menstruiert mit einer Einheit von 7 Tagen meist im Rhythmus des $^3/_4$ Taktes, also nach Ablauf von 3 Wochen zu je 7 Tagen oder aller 21 Tage, häufig aber auch im $^2/_4$ Takt, also schon nach Ablauf von 2 Wochen zu 7 Tagen oder nach 14 Tagen.

Die Intervalle der ersten 3 Fieberanfälle betrugen dementsprechend je 21 Tage (cf. Kurve 1), das Intervall der beiden letzten Anfälle (cf. Kurve 2) 14 Tage.

De Kranke war während der Anfälle regelmäßig amenorrhoisch. Ihre Menstruation trat am 22. Tage nach dem 3. Fieberanfall auf (cf. Kurve 1) und kehrte von da ab regelmäßig aller 2 oder 3 Wochen bis zum 4. Anfall wieder, wo sie ausblieb.

Die 4. Patientin (R.) menstruiert sehr unregelmäßig mit einer Einheit der physiologischen Woche von 7,7 Tagen. Bald tritt die Menstruation nach 4, bald nach 3 oder 5 Wochen ein, gelegentlich auch nach $2^1/_2$, $3^1/_2$ oder $4^1/_2$ Wochen. Wenn die Menstruation um eine halbe Woche später oder früher eintritt, so folgt nach dem Periodengesetz eine um dieselbe Zeit verspätete oder verfrühte Menstruation entweder schon beim nächsten Mal, oder bei einem der 2—3 nächsten Male. Genau das gleiche Verhalten zeigt in diesem Falle das Ovulationsfieber. Zwischen den ersten beiden Anfällen fand sich ein Zeitraum von 3 Wochen zu 7,7 Tagen, das sind 23 Tage, zwischen 2. und 3. ein Zeitraum von 1,5 Woche oder 12 Tagen, zwischen 3. und 4. Anfall ein Zeitraum von 3 Wochen oder 23 Tagen, zwischen dem 4. und 5. nur ganz leichten Anfall ein Zeitraum von 2,5 Wochen oder 19 Tagen; so daß also zwischen 2. und 5. Anfall ein Zeitraum von genau 7 vollen Wochen zu 7,7 Tagen liegt, und die Unregelmäßigkeit, die dadurch entstanden war, daß die Akme des 3. Fieberanfalls nicht auf den Beginn, sondern auf die Hälfte einer Woche fiel, wieder ausgeglichen ist. Zwischen den beiden letzten Anfällen endlich fand sich wieder ein Zeitraum von 3 Wochen oder 23 Tagen.

Die Menstruation blieb beim 5. Anfall aus; sie trat während des 2. und 4. und im Beginn des 1., 3. und 6. Anfalls (also immer verfrüht) ein, und kehrte am 23. Tage nach dem 6. Anfall (ohne Fieber) wieder.

Bei der 5. Patientin (H.) ist mir über die Dauer der Menstruationsintervalle nichts bekannt. Die Kranke gab nur an, daß die Menstruation seit Beginn ihrer Krankheit i. e. seit etwa 3 Jahren sehr unregelmäßig war. Im Krankenhaus selbst war Pat. amenorrhoisch. Das Auftreten der Fieberattacken ist nun ein außerordentlich charakteristisches. Zwischen den ersten 4 schweren Anfällen finden sich Intervalle von je $2 \times 7{,}7$ Tagen, zwischen den beiden letzten Anfällen ein Intervall von $4 \times 7{,}7$ Tagen. Neben diesen 5 schweren Anfällen finden sich noch 2 leichte Fieberrelapse, deren Akme genau 1 Woche vor und 1 Woche nach der Akme des ersten schweren Anfalls fällt (cf. Kurve 3).

Die 6. Patientin (R.) endlich, bei der seit nunmehr 5 Jahren Anfälle des Ovulationsrheumatoids auftreten und von Anfang an genau beobachtet sind, hat als Einheit die physiologische Woche von 6,8 Tagen; sie menstruiert meistens im Rhythmus des $^4/_4$ Takts, d. h. nach Ablauf von 2×2 Wochen, oder 27,3 Tagen. Wie in jeder Menstruationsreihe kommen auch hier Verschiebungen des Menstruationstermins um halbe, viertel und achtel Wochen vor, die sich aber stets wieder ausgleichen. Es finden sich auch einige selbständige Menstruationsintervalle von der Dauer von 3 physiologischen Wochen.

Das Ovulationsfieber zeigt nun ganz die gleichen Verhältnisse. Um aus der langen Reihe einen gewissen Zeitraum herauszugreifen, so fanden sich z. B. vom Dezember 1903 ab mehr oder weniger schwere Fieber-

anfälle in folgenden Zwischenräumen: 4 Wochen (die Woche zu 6,8 Tagen gerechnet = 27 Tage); 4 Wochen; 12 Wochen (= 3 × 4 Wochen = 82 Tage); 17 Wochen (= [(7 × 2) + 3 Wochen] = 115 Tage); 6 Wochen (41 Tage); 7 Wochen (= 4 + 3 Wochen = 48 Tage); 4 Wochen; 6 Wochen; 16 Wochen (109 Tage); 16 Wochen; 18 Wochen; 14 Wochen usw. Die Menstruation tritt fast konstant am Ende eines Fieberanfalls auf, nur selten um einige Tage verfrüht. Die Kranke ist aber nun nicht etwa in den mehr oder weniger langen Zwischenräumen zwischen den schweren Anfällen beschwerdefrei, im Gegenteil: es treten bei ihr mit erstaunlicher Regelmäßigkeit meist aller 2 Wochen, manchmal erst nach Ablauf von 3 Wochen, gelegentlich aber auch schon nach Ablauf von 1 Woche eine ganze Reihe der oben geschilderten Erscheinungen zutage, z. B. flüchtige, sehr schmerzhafte Gelenkschwellungen, unbedeutende aber sehr schmerzhafte Anschwellungen der Parotiden, sehr heftige Schmerzen des Herzens mit Kurzatmigkeit und Herzklopfen usw., die sehr oft ohne, oder mit nur unbedeutenden Temperatursteigerungen verlaufen, und sich deshalb auf der Temperaturkurve nicht deutlich kennzeichnen, die aber doch die Kranke für mehrere Tage ans Bett fesseln. Es handelt sich dabei um Abortivformen des Ovulationsrheumatoids. Man kann aus ihnen vermuten, daß in diesem Falle die Ovulation meist aller 2 Wochen, gelegentlich auch schon nach 1 oder erst nach 3 Wochen erfolgt.

Meist ist in diesem Fall nur jede 2. Ovulation von einer Menstruation begleitet und noch seltener hat eine Ovulation einen schweren, mit Fieber einhergehenden, ganz regelmäßig aber einen leichten Anfall eines Ovulationsrheumatoids im Gefolge.

Wenn in meinem Falle die Ovulation sehr häufig, also nicht, wie gewöhnlich, aller 2, 3 oder 4 Wochen, sondern schon nach 1 Woche wieder eintritt,[1]) kann der 1. Anfall von Ovulationsfieber noch nicht beendet sein, während sich der 2. schon wieder bemerkbar macht. In solchen Fällen ist, vorausgesetzt, daß nur leichte Anfälle vorliegen, die Temperatur manchmal während mehrerer Wochen etwas erhöht, aber stets in Form kleiner, ca. einwöchiger Wellen (cf. Kurve 5); ebenso findet man aber unter diesen Umständen auch gelegentlich, daß die Temperatur, wenn ein schwererer Anfall im Abklingen ist, nicht, wie gewöhnlich, bald absinkt, sondern genau eine Woche nach der Akme des eben beendeten Anfalls noch einmal, und dann meist viel höher, ansteigt, um erst dann zur Norm zurückzukehren (cf. Kurve 4).

Um kurz die wesentlichsten Punkte meiner Abhandlung zusammenzufassen, so glaube ich, daß neben jenen Fällen von Ovulationsfieber (prämenstruellem Fieber), die mühelos auf einen nachweisbaren Infektionsherd zurückgeführt werden können (entzündliche Prozesse in den

1) Darauf, daß dieses Verhalten wirklich vorkommt, weist unter anderem auch das Studium zahlreicher Menstruationsreihen hin, in denen man gelegentlich Menstruationsintervalle von nur einer Woche findet.

Genitalien, Pyelitis, tuberkulöse Herde in den Lungen und anderen Organen usw.), nicht selten Fälle vorkommen, in denen sich ein Krankheitsherd im Körper wedernachweisen, noch mit einiger Wahrscheinlichkeit vermuten läßt. Diese Fälle, die sich hinsichtlich der Art und Weise ihres Auftretens den ersterwähnten Fällen durchaus an die Seite stellen lassen (häufiges Recidivieren der Anfälle in zeitlichen Perioden, die den Menstruationsintervallen des betreffenden Individuums entsprechen; Einsetzen des Fiebers in den Tagen vor Eintritt der Menstruation), sind namentlich dadurch charakterisiert, daß sie mit rheumatischen Erscheinungen einhergehen. Ihre Ätiologie ist vorläufig noch dunkel.

Von ganz besonderer Wichtigkeit scheint mir der Nachweis zu sein, daß das Ovulationsfieber denselben Periodengesetzen folgt, die ich bezüglich des Auftretens der Menstruation feststellen konnte.

Die Frage der Periodizität gewisser Funktionen des menschlichen, insbesondere des weiblichen Organismus, die von jeher Gegenstand interessanter Forschungen und Überlegungen gewesen ist, und der man, wie es scheint, neuerdings im allgemeinen eine größere Beachtung schenkt, wird voraussichtlich über kurz oder lang auch für die innere Medizin eine gewisse Bedeutung erlangen.

Zum Schluß möchte ich noch kurz auf eine meiner früheren Abhandlungen zurückkommen (Über Menstruationsfieber . . . Deutsche med. Woch. 1906, Nr. 28 u. 29), in der ich darauf hinwies, daß man auch während der Menstruation relativ häufig mehr oder weniger schwere, meist mit Temperatursteigerung einhergehende rheumatische Erkrankungen auftreten sieht. Ich führte sie auf eine Infektion resp. Intoxikation aus den menstruierenden Genitalien zurück, und bezeichnete sie als „menstruelle Rheumatoide", resp. „menstruelle Polyarthritiden".

Diese Fälle ähneln in ihrer Symptomatologie durchaus den leichteren Fällen des Ovulationsrheumatoids. Wenn ich auch zugeben muß, daß einige von ihnen vielleicht als Ovulationsrheumatoide aufzufassen sind, bei denen die Menstruation verfrüht eintrat, so bleibe ich doch für die Mehrzahl von ihnen auf meinem früher vertretenen Standpunkt bestehen, daß für ihre Ätiologie tatsächlich die Menstruation als solche in Frage kommt. Die Fälle gleichen demnach nur symptomatisch dem Ovulationsrheumatoid, scheinen aber in ätiologischer Beziehung anderer Natur zu sein.

Einen Punkt muß ich aber noch schärfer fassen: Ich erwähnte

damals, daß die menstruellen Rheumatoide und Polyarthritiden wiederholt zur Zeit der Menstruation recidivieren können. Es hat sich nun seither herausgestellt, daß die Recidive dieser menstruellen Erkrankungen regelmäßig nur zur Zeit der Ovulation, also meist prämenstruell eintreten, und wahrscheinlich ebenso zu deuten sind wie das Ovulationsfieber überhaupt, d. h. in dem Sinne, daß von der ursprünglichen Krankheit her noch infektiöses Material irgendwo im Körper, wahrscheinlich in den Genitalien, oder in ihrer Nachbarschaft zurückblieb, und zur Zeit der Ovulation wieder aufgewühlt wurde.[1])

Es könnte nun hierdurch die Vermutung geweckt werden, daß meine Fälle von Ovulationsrheumatoid sämtlich in diesem Sinne auf eine menstruelle Infektion resp. Intoxikation zurückzuführen wären.

Dies ist aber sicherlich nicht der Fall.

Bei zweien meiner Kranken, die ich von Anfang an beobachten konnte, blieb beim überhaupt ersten Anfall des rekurrierenden rheumatoiden Ovulationsfiebers die erwartete Menstruation aus (cf. Kurve 1); sie erkrankten also nicht während der Menstruation.

Ferner handelt es sich bei den zur Zeit der Ovulation eintretenden Recidiven der menstruellen Rheumatoide stets nur um leichte, rasch vorübergehende Erkrankungen, und ich habe in solchen Fällen niemals mehr als 2, höchstens 3 Recidive wiederkehren sehen; niemals habe ich aber im Anschluß an eine menstruelle Erkrankung derart häufige und schwere Anfälle auftreten sehen, wie sie das Ovulationsrheumatoid bietet.

Die Beziehungen des Ovulations- und Menstruationsvorganges zur rheumatischen Erkrankungen scheinen demnach äußerst verwickelte zu sein. Soweit ich es bis jetzt übersehen kann, möchte ich folgende Beobachtungen als einigermaßen wahrscheinlich hinstellen:

1. Eine Erkrankung, die als typischer Gelenkrheumatismus, unabhängig von Ovulation und Menstruation eintritt, kann zur Zeit der nächstfolgenden Ovulationen recidivieren, oder doch in diesen Tagen Temperatursteigerungen hinterlassen. Es handelt sich bei diesen Recidiven meist nur um leichte Erkrankungen. Mehr als 2—3 Recidive kommen kaum vor.

2. Eine rheumatische Erkrankung, die während der Menstruation, wahrscheinlich infolge von Infektion resp. Intoxikation aus den menstruierenden Genitalien akquiriert wurde, kann mit den nächst-

---

1) Der Fall, den ich in der citierten Abhandlung als Beispiel eines menstruellen Rheumatoids anführte (M. R., 16 Jahre alt), hat sich mir, nachdem ich tiefer in das Wesen dieser Krankheitsformen eingedrungen bin, und nachdem ich von der Kranken später noch genaue Aufzeichnungen ihrer Menstruationstage bekommen habe, vielmehr als Ovulationsrheumatoid herausgestellt, und ist als Fall 4 (R.) meiner heutigen Abhandlung nochmals mit aufgezählt. Der Irrtum in der ursprünglichen Auffassung des Falles ist dadurch zu erklären, daß bei der Kranken die Menstruation regelmäßig verfrüht eintrat, also nicht, wie sonst, am Ende, sondern vielmehr während und im Beginne der Fieberanfälle.

folgenden Ovulationen in derselben Weise, wie dies unter Nr. 1 angeführt wurde, in Form leichter Fieberbewegungen mit oder ohne rheumatische Erscheinungen, wohl kaum öfter, als 2—3 mal recidivieren.

3. Eine rheumatische Erkrankung kann auch primär zur Zeit der Ovulation, und zwar wahrscheinlich in irgend einem, vorläufig noch dunklen ätiologischen Zusammenhang mit ihr, auftreten, und weiterhin bald nur in Form flüchtiger rheumatischer Erscheinungen, bald in Form der schwersten und bedrohlichsten fieberhaften Zustände, bei jeder, oder häufiger nur bei der einen oder anderen Ovulation jahrelang recidivieren.

In allen diesen Fällen handelt es sich vermutlich um verwandte, aber ätiologisch doch nicht einheitliche Zustände.

Literatur.

Fiedler, Die Verhältnisse der Körperwärme in verschiedenen fieberhaften Krankheiten. Manuskript. 1861/62.
Franck, Therapeut. Monatshefte 1901, Bd. XII und Berl. klin. Wochenschr. 1905 Nr. 42.
Jessen, Lungenschwindsucht und Nervensystem. Monographie. Jena, Fischer 1905.
Kraus, Wiener med. Wochenschr. 1905 Nr. 13.
Küstner, Lehrbuch der Gynäkologie.
Lenhartz, Münch. med. Wochenschr. 1907 Nr. 16.
Riebold, Deutsche med. Wochenschr. 1906 Nr. 11 u. 12. — Deutsche med. Woch. 1906 Nr. 28 u. 29. — Münch. med. Wochenschr. 1907 Nr. 38 u. 39 — Über somatische Perioden und ihre Abhängigkeit von kosmischen Perioden, Archiv f. Gynäkologie Bd. 84.
Sabourin, Revue de médecine 1905 Nr. 3.
Saugmann, im Handbuch d. Ther. d. chron. Lungenschwindsucht von Schröter u. Blumenfeld 1904.
Turban, Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose 1899.
Uhle u. Wagner's Handbuch der allgem. Pathologie.
van Voornveld, Zeitschr. für Tuberkulose etc. 1905.

III.

Über das Vorkommen präkapillarer Phlebektasien auf der vorderen und lateralen Thoraxwand bei Erkrankungen der Zirkulations- und Atmungsorgane.

Von

Dr. Carl Haeberlin,

Krankenhausarzt zu Bad Nauheim.

Man hat häufig Gelegenheit, präkapillare Venenerweiterungen in eigenartig regelmäßiger Anordnung auf der vorderen und lateralen Thoraxwand zu beobachten, sie finden sich meist einen oder mehrere Intercostalräume über der unteren Thoraxapertur. Sie finden sich bei den verschiedensten Erkrankungen der Atmungs- und Zirkulationsorgane, ohne aber völlig konstant zu sein. In der Literatur sind sie mehrfach beschrieben, doch scheint bisher keine einheitliche Anschauung über ihre Bedeutung zu bestehen.

In der mir zugänglichen Literatur fand ich eine Bearbeitung der Frage von Hirschlaff[1]), der frühere Arbeiten von Schweninger[2]), Sahli[3]) und Theodor Schmidt[4]) citiert; auch von Schrötter[5]) erwähnt die genannten Ektasien.

Schweninger sieht in den genannten Venen den Ausdruck einer Plethora, speziell des Abdomens. Theodor Schmidt nimmt zur Erklärung noch ständigen oder häufig wiederkehrenden Druck im Abdomen dazu. Sahli führte früher die Erscheinung im wesent-

1) Hirschlaff, Über das Vorkommen und die Bedeutung eigenartiger Figuren erweiterter Hautvenen am unteren Teile des Thorax. Deutsche med. Wochenschr. 1894 Nr. 11.

2) Schwenninger, Vorläufige Mitteilung über bisher unberücksichtigte Gefäßektasien am unteren Rippenrande in ihrer Bedeutung für Diagnose und Therapie gewisser Leiden. Charité-Annalen 1886.

3) Sahli, Über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung einer Zone ektatischer Hautgefäße in der Nähe der unteren Lungengrenze. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1885 Nr. 6. — Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden 1905, p. 42 f.

4) K. Schmidt, Über einen Gefäßkranz am unteren Rippenrande. Mitteil. aus der dermatol. Klinik d. Charité 1887 Heft II.

5) C. v. Schrötter, Die Erkrankungen der Gefäße in Nothnagel's Handbuch 1901.

lichen auf die Druckverhältnisse in der Vena mammaria interna und in den Interkostalvenen bei hustenden Patienten zurück, bei denen er sie fast ausschließlich fand, während er in seiner letzten Darlegung als eigentlich wirksames Moment die regelmäßige Kompression der oberflächlichen Venen durch den äußeren Atmosphärendruck bei der gürtelförmigen inspiratorischen Einziehung der Thoraxoberfläche bezeichnet. Hirschlaff geht bei seiner Erklärung von der Tatsache aus, daß die Blutbewegung in den Interkostalvenen, die er als Abflußgefäße der genannten Ektasien ansieht, bei manchen Zuständen, besonders bei Emphysem, und dies betraf $^4/_5$ seiner Fälle, durch mangelnde inspiratorische Ausdehnung des Thorax und durch ungenügende Pleuraspannung vermindert sei und in den Ektasien sich ausprägende Stauungszustände veranlasse. von Schrötter sieht die Erklärung in lokalen Störungen, vermindertem Blutabfluß, besonders aber in Stauungen, wie sie durch wiederholte Beugebewegungen des Rumpfes beim arbeiten den Menschen gegeben sind.

Zunächst sei kurz das äußere Bild der gruppenweise am Thorax auftretenden Ektasien beschrieben; die Erscheinung möge wegen der bei völliger Ausbildung vorhandenen Bogenform als „Arcus" bezeichnet werden. Bei dieser vollkommenen, durchaus nicht seltenen Ausbildung entsteht ein überaus zierliches Band, das von den lateralen Partien der unteren Thoraxwand sich erhebend zur Mittellinie über den Processus ensiformis emporsteigt, um sich auf der anderen Seite wieder herabzusenken, so daß ein nach unten offener Bogen mit mehr oder weniger langen seitlichen Schenkeln entsteht. Immerhin ist viel öfter der Arcus nur teilweise ausgebildet, wobei sich große Verschiedenheiten ergeben. Es kann nur eine Hälfte vorhanden sein, oder ein wenige Zentimeter breites Band auf der einen oder auf beiden Seiten, es können seitliche und mediane Partien vorhanden sein, zwischen denen größere oder kleinere Strecken von Ektasien frei sind. Auch die Höhe ist nicht ganz konstant, doch läßt sich immerhin ein Bezirk als typische, den Arcus enthaltende Gegend abgrenzen. Seine untere Grenze liegt etwa in der Höhe des Zwerchfellansatzes, mit demselben aber durchaus nicht genau übereinstimmend, sondern meist etwas höher. Die seitliche Grenze liegt etwa in der vorderen Axillarlinie, wo der Arcus sich dann meist in der Höhe der achten Rippe oder weiter abwärts findet. Seine Breite beträgt von der unteren Grenze 2—10 cm nach oben; häufig sind die lateralen Partien breiter als die medianen. So kommen alle Grade der Ausdehnung und Entwicklung vor. ja zuweilen zeigt in der typischen Gegend

die Haut nur ein leichtes bläuliches Durchschimmern in der Tiefe, was auch in Entwicklung begriffenen Ektasien oder tiefer liegenden Venenerweiterungen entspricht. Auch an anderen Thoraxgegenden, besonders in den vorderen oberen Interkostalräumen, kommen ähnliche Phlebektasien vor, deren Entstehung aber doch zum Teil auf andere Momente zu beziehen sein dürfte, als die nachher zu besprechenden Ursachen der typischen Arcusbildung.

Die Untersuchung der den Arcus im einzelnen zusammensetzenden Ektasien ergibt manche charakteristischen Eigentümlichkeiten. Eine allen zum Arcus gehörigen Bahnen gemeinsame Eigenschaft ist die, daß sie aus nach abwärts konvergierenden baum- oder zweigförmigen Stämmen (Gefäßreisern) bestehen. Oben findet sich stets eine größere Zahl feiner Stämmchen, die zu etwas weiteren Gefäßen konvergieren, so daß der Arcus an seinem unteren Rande stets weniger, aber größere Gefäßstämme aufweist als am oberen. Parallel laufende Gefäße wird man auch bei den abwärtigen Stämmen, selbst bei den median am Processus ensiformis vorhandenen so gut wie niemals finden. Häufig findet man sogar neben der Mittellinie rechts und links zwei divergierende Stämme. Der Grund dieser Konvergenz und der an manchen Stellen vorhandenen Divergenz ist das Zustreben der kleineren Stämme zu größeren, nicht durch die Haut sichtbaren, tiefer gelegenen Bahnen. Stämme, die einem gemeinsamen tiefen Gefäße zueilen, konvergieren, solche, die zu getrennten tieferen Venen verlaufen, divergieren, auch wenn sie ganz nahe benachbart sind; zwischen ihnen liegt eine Art von Wasserscheide. Das Kaliber der Ektasien variiert von Zehntel Millimetern bis zur Dicke eines Federkiels; so starke Ektasien bilden allerdings die Ausnahme; meist betragen sie 0,2—0,6 mm. Die Stämme verlaufen entweder gerade oder auch korkzieherartig gewunden; das letztere Verhalten ist wohl einmal von der Stärke der Stauung, ferner aber auch von dem mehr oder weniger großen Mangel elastischer Elemente in den teilweise veränderten Gefäßwänden bedingt. Am unteren Ende der Arcusbahn endigen die Gefäße scheinbar plötzlich; es ist die Stelle, wo sie aus der durchscheinenden Cutis in die tieferen undurchsichtigen Schichten der Subcutis eintreten, um hier weiter zu den größeren Stämmen zu verlaufen. Zuweilen findet man an Stelle der mehr oder weniger gestreckten seitlichen Schenkel des Arcus mehrere, nebeneinander stehende, äußerst zierliche halbkreisförmige Arcaden, die auf der seitlichen Thoraxwand angeordnet sind. Konvergierend stehende Gefäßreiser beschreiben hier einen Halb-

kreis von 6—8 cm Durchmesser, der an Exaktheit der Zeichnung nichts zu wünschen übrig läßt. Diese im ersten Anblick überraschende Erscheinung erklärt sich jedenfalls dadurch, daß die sammelnden größeren Gefäße der Subcutis tief und ziemlich weit voneinander liegen, so daß sich hier also aus einem räumlich weiteren Bezirk die präkapillaren Bahnen zu einem Stromlaufe sammeln müssen, wie sich denn in der Tat diese Arcaden besonders häufig in der Gegend der vorderen Axillarlinie finden, wo größere Stämme, wie die Vena thoracoepigastrica, in der Tiefe der Subcutis verlaufen und relativ weite Kapillargebiete zu sammeln haben.

Die für den Arcus typische Gegend gehört zum Teil der unteren, zum Teil der oberen Hohlvene an. Immerhin dürfte, wie sich schon aus der sehr ausgesprochen nach abwärts verlaufenden Richtung der meisten Arcusbahnen ergibt, der bei weitem größte Teil des in ihnen strömenden Blutes der unteren Hohlvene zugeführt werden. Von den in Betracht kommenden Bahnen sind zunächst die in den Schichten der Subcutis über den Rippenbogen und abwärts von demselben verlaufenden Venae thoracicae inferiores und Venae cutaneae abdominis superiores zu nennen, welche sich teils unmittelbar in die Venae epigastricae superficiales, teils durch Vermittlung der Venae paraumbilicales in die Venae epigastricae inferiores ergießen. Beide Gefäße führen bekanntlich durch die Venae iliacae ihr Blut der unteren Hohlvene zu, ebenso wie der untere Teil des als Vena thoracicoepigastrica bezeichneten, seitlich am Rumpfe verlaufenden Gefäßes. Von den Wurzeln der oberen Hohlvene können ebenfalls einige Zweige als Abflußgefäße für das Arcusgebiet in Betracht kommen, und zwar für die weit median gelegenen die Venae mammariae internae, für die weit lateral gelegenen der obere Abschnitt der Vena thoracoepigastrica; ferner für eine Anzahl von Fällen die Interkostalvenen. Zu den an der unteren Seite des Zwerchfells verlaufenden, ebenfalls der unteren Hohlvene zuströmenden Venae diaphragmaticae dürften die Arcusgefäße, wie sich aus der Topographie dieser Bahnen ergibt, für gewöhnlich nicht in Beziehung treten.

Ebenso möchte ich, im Gegensatz zu anderen Beobachtern, annehmen, daß durchaus nicht immer Beziehungen zu den Venae intercostales bestehen, wenigstens in dem typischen Arcusgebiet. Man trifft oft, in den verschiedensten Interkostalräumen, vornehmlich in den oberen, regelmäßige Phlebektasien, über deren Beziehung zu den Interkostalvenen kein Zweifel bestehen kann; ebenso findet sich oft bei Hypertrophien der linken

Kammer eine Anzahl von Ektasien auf der linken unteren Thoraxwand, die möglicherweise mit einer Kompression der Interkostalgefäße in Beziehung stehen. Diese sind dann aber stets sehr stark schräg nach innen und abwärts gestellt, und bilden mit der betreffenden Interkostalvene, der sie zueilen, einen nach außen offenen, spitzen Winkel, entsprechend der Tatsache, daß, wie auch aus der Klappenrichtung sich ergibt, der der vorderen Thoraxwand angehörende Teil der Interkostalvene sein Blut der Mammaria interna zuführt. Aus der deutlich ausgesprochenen Richtung dieser Gefäße läßt sich also ihr Hinstreben zu gewissen größeren Gefäßen der Tiefe erkennen. Die unteren Interkostalvenen haben nun gar keinen Abfluß nach vorn, sondern führen ihr ganzes Blut nach der Rückseite, zu den Venae azygos und hemiazygos. Mündeten die Arcusvenen in sie ein, so müßten sie, da gerade die unterste Thoraxpartie ihnen gehört, auch durch ihren Verlauf dies bereits andeuten; sie müßten schräg nach unten außen verlaufen. Dies tun sie aber nicht, sondern verlaufen nur wenig von der Geraden abweichend nach abwärts, oft ja sogar mit einer deutlichen Richtung nach einwärts. Wenn sie nun in die unteren Interkostalvenen einmündeten, so würden sie diesen ja ihr Blut oft in einer der Stromrichtung derselben entgegengesetzten Richtung zusenden, was nicht möglich ist. Auch ergäbe sich dann keine Erklärung für die geschilderte Arcadenbildung, die mit der Annahme von oben nach unten verlaufender Sammelgefäße sich zwanglos vereinigt.

Da man die Erscheinung hauptsächlich an Kranken mit, allgemein gesprochen, Veränderungen an Zirkulations- und Atmungsorganen findet, so untersuchte ich eine größere Anzahl, 130, derartiger Kranker, um die Frage nach der oder den Ursachen der oft so merkwürdig regelmäßig auftretenden Arcusbildung zu entscheiden, da mir die bisher gegebenen Erklärungen nicht ausreichend schienen. Einen großen Teil des Krankenmaterials verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Hahn, Bad Nauheim, der mir seine Patienten für meine Untersuchungen freundlichst zur Verfügung gestellt hat, und dem ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank dafür ausspreche.

Die Resultate finden sich in der nachstehend gegebenen Tabelle.

Zu der Tabelle, die ja kein sehr großes Material umfaßt, deren Zahlen aber doch bereits gewisse Regelmäßigkeiten erkennen lassen, seien kurz einige Anmerkungen gegeben. Sie läßt zunächst erkennen, daß der Arcus durchaus nicht Begleiterscheinung jeder

Tabelle.

	Diagnose	Arcus beiderseits			Arcus rechts	Arcus links	Summe	Kein Arcus
		gleich	rechts stärker	links stärker				
5	Aorteninsufficienz und Aortenstenose (kompensiert)	—	—	2	—	1	3	2
18	Mitralinsufficienz (kompensiert)	2	—	—	—	3	5	13
3	Mitralinsufficienz (dekompensiert)	—	—	—	—	1	1	2
1	Mitralstenose (kompensiert)	—	—	—	—	—	0	1
9	Dilatation des rechten Ventrikels	2	1	—	1	1	5	4
4	Dilatation des linken Ventrikels	1	—	—	—	2	3	1
21	Dilatation beider Ventrikel	3	—	3	1	3	10	11
9	Chronische Herzmuskelinsufficienz mit Stauungen	3	—	—	—	—	3	6
6	Myokarditis	2	—	1	—	1	4	2
1	Myocarditis arteriosclerotica	—	—	1	—	—	1	—
4	Tachykardie ohne Verbreiterung der Herzdämpfung	3	—	—	—	1	4	—
12	Arteriosklerose mit linksseitiger Herzhypertrophie	1	—	3	—	3	7	5
1	Arteriosklerose mit linksseitiger Pleuraschwarte	—	—	—	—	1	1	—
5	Schrumpfniere	—	—	—	—	1	1	4
14	Emphysem	7	1	1	—	4	13	1
2	Emphysem + Schrumpfniere	—	—	2	—	—	2	—
8	Emphysem + Arteriosklerose	3	—	2	1	1	7	1
1	Dextrokardie (Hernia diaphragmatica sinistra)	—	1	—	—	—	1	—
2	Leberinduration	—	—	—	1	—	1	1
2	Traumatische Neurose	1	—	—	—	—	1	1
2	Anginöse Anfälle ohne bekannte Ursache	—	—	—	—	—	0	2
130	Fälle	28	3	15	4	23	73	57

Kreislaufstörung, sowohl der mechanischen (kompensiertes Vitium), wie der dynamischen (Dekompensation, Herzmuskelinsufficienz) ist, da er in den untersuchten Fällen häufiger fehlte als vorhanden war. Sie zeigt wieder die auch bereits von Sahli bemerkte Häufigkeit bei Emphysem (22 von 24 Fällen); es handelte sich

hier stets um die mit Bronchitis verbundene und wohl auch auf ihr beruhende Form. Ferner fällt sehr die in meinem Material so häufige Bevorzugung der linken Seite auf; es handelte sich hier zum großen Teil um Fälle, wo eine, z. B. durch Arteriosklerose oder Schrumpfniere bedingte Hypertrophie der linken Kammer vorlag. Eine weitere Beobachtung ergab, daß bei sonst analogen Fällen diejenigen mit höheren Blutdruckwerten die Arcusbildung viel seltener zeigten als diejenigen mit niedrigen Werten (als Norm wurde 120 mm Hg am Tonometer angenommen).

Aus den gegebenen Aufstellungen ergibt sich, daß der Arcus für keine bestimmte Krankheitsform pathognomonisch ist. Für viele Fälle ist sein Auftreten die Folge einer gewissen allgemeinen Schwäche des venösen Kreislaufs, doch müssen neben dieser sicherlich auch lokale Momente vorhanden sein, welche den Arcus gerade an der betreffenden Stelle zur Entwicklung bringen. Rein lokale Ursachen dürften in den Fällen vorliegen, wo ohne Emphysem, ohne allgemeine Kreislaufstörung die charakteristischen Ektasien auftreten, wie z. B. über einem stark pulsierenden, hypertrophischen linken Ventrikel. Als Ursache dürfte hier anzunehmen sein, daß der nach außen und innen vergrößerte linke Ventrikel bei seiner gegen die Brustwand gerichteten Pulsation, den Blutstrom in den von ihm berührten Interkostalraum, sowie den kleineren Venen der Zwischenrippenräume soweit stauen kann, daß das Blut nun seinen Weg durch möglichst weit von der Kraftäußerung des hypertrophischen Ventrikels entfernte Bahnen, durch die präkapillaren Gefäße der Haut, seinen Weg nehmen muß, welche Gefäße nun unter der stärkeren Füllung ektasieren. Auch der erwähnte Befund bei dem Falle von Dextrokardie — es handelt sich um den seinerzeit von Hirsch[1]) beschriebenen Kranken — wo rechts vom Sternum über dem pulsierenden Herzen sich stärkere Ektasien als links fanden, ist charakteristisch und steht mit der geschilderten Auffassung im Einklang.

Für einen großen Teil der Fälle aber muß die Ursache in einer allgemeinen Kreislaufstörung liegen, wie sie dynamisch in einer, wenn auch noch noch so geringen Verminderung der Schöpfkraft des rechten Herzens gegeben ist. Dies läßt sich auch gewissermaßen „ex juvantibus" erweisen, da man häufig mit der Hebung der Herzkraft den Arcus sich verringern oder schwinden sieht. Häufig mag der Arcus als Stauungserscheinung auftreten zu

1) Hirsch, Zur klinischen Diagnose der Zwerchfellhernie. Münch. med. Wochenschr. 1900 Nr. 29.

einer Zeit, wo am Gefäßsystem sonst noch kaum Veränderungen erkennbar sind. Tritt eine Verminderung der Kraft des rechten Herzens auf, dann muß die Kreislaufserschwerung im Gebiet der unteren Hohlvene stets etwas größer sein als im Gebiet der oberen, weil das Blut in dem Bezirk der Cava inferior eine größere Strecke der Gravitation entgegenfließen muß. Auch am Arcus treten diese Verhältnisse in Erscheinung, denn seine Ausbildung in den lateralen, meist der unteren Hohlvene tributären Gegenden ist viel häufiger als die mediane, der Mammaria interna und damit der oberen Hohlvene gehörige. Das Auftreten des Arcus in Fällen langsam sich entwickelnder Kreislaufserschwerung deutet darauf hin, daß er vielleicht bis zum einem gewissen Grade als Kompensation aufzufassen ist; die Verbreiterung des Querschnittes der Gefäßbahnen wirkt der Stauung entgegen.

Eine Verminderung der Kraft des rechten Herzens wirkt natürlich auf den ganzen Kreislauf ein und erklärt noch nicht, warum jene Ektasien sich gerade über der unteren Thoraxapertur lokalisieren. Sahli's Erklärung: „daß bei Hustenstößen die Venae mammariae internae und intercostales von seiten der bei geschlossener Stimmritze gespannten Lunge komprimiert werden, und daß das Blut an der Grenze, bis zu der der vermehrte intrathoracische Druck sich geltend macht, sich Abfluß durch oberflächliche Bahnen sucht," mag für manche Fälle zutreffen, zeigt aber nicht, warum nicht in den oberen Interkostalräumen, die doch auch der Kompression durch die Lunge beim Husten ausgesetzt sind, die Entwicklung ebenso häufig stattfindet.

Das mechanische, die charakteristische Ektasierung über der unteren Thoraxapertur bedingende Moment dürfte in der Rippenbewegung, bzw. dem Heben und Senken des Rippenbogens bei der Atmung, gegeben sein. Bei Männern — und bei diesen ist die Arcusbildung viel häufiger — wiegt bekanntlich der abdominale Typus der Atmung vor, bei dem die Rotation und Elevation der Rippen von oben nach unten zunimmt, und hier wird bei jeder Atembewegung die untere Thoraxapertur ausgeweitet. Die zum Rippenbogenrand und über ihn nach abwärts verlaufenden Gefäße müssen hierbei stets einer, wenn auch leichten Kompression ausgesetzt werden, die naturgemäß in den unteren Abschnitten, wo die weitesten Exkursionen stattfinden, am beträchtlichsten sein muß und die geeignet ist, beim Vorliegen einer dynamischen Schädigung des Kreislaufs, Stauungen in den rückwärts von der komprimierten Stelle gelegenen venösen Bahnen hervorgerufen.

Immerhin muß neben diesem, bei jedem Gesunden ja auch vorhandenem Moment eine dynamische Schädigung des Kreislaufs, eine Neigung zur Bildung von Ektasien an dazu prädisponierten Stellen vorhanden sein, wenn der Arcus zustande kommen soll.

Das am Lebenden einfach auszuführende Experiment bestätigt diese Auffassung. Bei jeder Inspiration findet ja durch den Anstieg des negativen intrathoracischen Druckes eine Ansaugung und Entleerung der Venen statt. Die Venen des Arcus machen eine Ausnahme: sehr häufig sieht man sie bei der Inspiration stärker anschwellen, ein Beweis, daß zentral von der Stelle, wo sie durch die Cutis sichtbar sind, bei der Inspiration eine Behinderung des Abflusses entsteht. Sie kann nur in der Kompression der tieferen Bahnen bei der inspiratorischen Bewegung des Rippenbogens gegeben sein. Bei der Exspiration wird die Gefäßfüllung wieder geringer.

In meinen Fällen fand sich der Arcus fast ausschließlich bei Männern, fast nie bei Frauen, was mit deren mehr kostalem Typus der Atmung wohl in Zusammenhang steht. Das Alter betrug nie unter 25, meist über 40 Jahre.

Für die Diagnose einer bestimmten Affektion kann nach dem oben Gesagten der Arcus nicht verwendet werden, so charakteristisch er oft ausgeprägt ist; doch wird seine Beachtung in manchen Fällen wohl einen Hinweis auf die Art der Erkrankung und auf ihren Grad geben. Sie wird zuweilen die Diagnose des Emphysems stützen können, zumal in den diagnostisch oft nicht einfachen Fällen von Emphysem bei paralytischer Thoraxform, denn beim Emphysem sind gerade die Bedingungen für die Arcusbildung oft sehr ausgesprochen: langsam fortschreitende Verminderung der Kraft des rechten Herzens, Beweglichkeit der untersten Thoraxpartie, wenn die obere schon längst ganz oder teilweise starr ist, und als weiteres Hilfsmoment auch der Husten. Bei der Inspektion des Thorax kann alleinige linksseitige Ausbildung bereits die Aufmerksamkeit auf den linken Ventrikel lenken, während rechts- oder beiderseitige an eine Schwäche des venösen Kreislaufs und ihre Ursachen denken lassen. Die Arcusbildung kann vielleicht in Fällen von subjektiven Beschwerden ohne sonst nachweisbares Substrat auf eine beginnende Schwäche des rechten Herzens hinweisen.

Die Bedeutung für die Prognose ist ebenso keine ausschlaggebende, doch scheint der Arcus in gutartigen, langsam verlaufenden Fällen viel häufiger zu sein als in schnell zu schweren Kreislaufstörungen führenden.

Zusammenfassung.

Die über dem untersten Thoraxabschnitt median und lateral sich findenden Ektasien präkapillarer Venen, für die die Bezeichnung „Arcus“ vorzuschlagen sein dürfte, sind eine Stauungserscheinung, die

1. lokale Ursachen (z. B. Pulsation eines hypertrophischen linken Ventrikels gegen die Thoraxwand und konsekutive Kompression venöser Bahnen),
2. allgemeine, dynamische Ursachen haben kann. Als solche sind Schwächezustände des rechten Herzens und konsekutive Erschwerungen und Störungen im Abfluß des venösen Blutes anzusehen.
3. muß noch eine weitere, mechanische Ursache vorhanden sein, damit in den unter 2. genannten Bedingungen gerade über der unteren Thoraxapertur sich charakteristische Ektasien bilden können. Diese ist in der Kompression der über den Rippenbogenrand nach abwärts verlaufenden subkutanen Venen bei den Thoraxexkursionen der abdominalen Atmung zu suchen.

IV.

Aus dem Laboratorium des Finsen'schen medizinischen Lichtinstitutes Kopenhagen.

Über die Einwirkung der Temperatur auf die vitale Mittellage der Lungen.

Von

K. A. Hasselbalch.

Während des Verlaufes einer Untersuchung, durch die ich täglich fast ein halbes Jahr hindurch sämtliche Lungenvolumina eines Versuchsindividuums bestimmte, wurde ich auf eine bisher nicht beachtete Veränderlichkeit der Mittellage der Lungen aufmerksam, die mir anfangs in einem einfachen Verhältnisse zu den Schwankungen der Lufttemperatur von Tag zu Tag zu stehen schien, später aber gelegentlich diesen durchaus zuwiderlief. Es zeigte sich indes, daß die Versuchsperson sich, wie natürlich war, durch geänderte Kleidung gegen jähe Schwankungen der Lufttemperatur wappnete und diese deshalb oft überkompensierte. Da eine sicher festgestellte Beziehung der Lungenvolumina zu der Temperaturempfindung der Haut indes sowohl selbständiges theoretisches Interesse besitzt, als auch für die Untersuchung der Einwirkung anderer Faktoren auf die Lungenvolumina Bedeutung hat, stellte ich untenstehende Untersuchung an.

Ich wandte wesentlich dieselbe Versuchstechnik an wie Bohr[1]) in seiner Arbeit über die funktionellen Änderungen in der Mittellage und Vitalkapazität der Lungen. Die Versuchsperson sitzt bequem auf einem Stuhl — oder liegt in einer Badewanne — und atmet durch eine dicht anschließende Gesichtsmaske in ein 10 Liter fassendes Spirometer, deren Glocke ihre Bewegungen auf einen vorüberpassierenden Karton aufzeichnet.

---

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88 1907.

Indem ich, was die Methodik betrifft, auf die citierte Arbeit von Bohr verweise, führe ich hier die übrigens wohlbekannten Definitionen derjenigen Lungenvolumina an, von denen hier die Rede ist:

Vitalkapazität = Volumdifferenz zwischen maximaler Inspirations- und maximaler Exspirationslage;

Residualluft = diejenige Luftmenge, die in maximaler Exspirationslage in den Lungen und den Luftwegen rückständig ist;

Totalkapazität = Vitalkapazität + Residualluft;

Mittelkapazität = Volumen der Lungen in der Mittellage, d. h. in derjenigen Lage, um welche herum das Volumen bei ruhiger Atmung schwankt;

Reserveluft = Differenz zwischen maximaler Exspirationslage und Mittellage;

Komplementärluft = Differenz zwischen maximaler Inspirationslage und Mittellage.

Bei Versuchen über die Änderungen der Lungenvolumina, wo es nicht tunlich ist, alle genannten Volumina in einer einzigen Sitzung zu bestimmen, speziell die Residualluft nicht, ist es für die Beurteilung der Resultate von Wichtigkeit, zu wissen, ob man annehmen darf, daß sich gleichzeitig auch das Volum der Residualluft geändert hat. Ich habe anderswo [1]) nachgewiesen, daß Änderungen der Körperlage und Trainieren für die Größe der Residualluft entweder gar keine oder nur verhältnismäßig geringe und inkonstante Bedeutung haben, während angestrengte Arbeit, speziell das Laufen, die Größe der Residualluft vorübergehend vermehrt. Deshalb bezieht sich die durch die genannten Eingriffe herbeigeführte Änderung der Vitalkapazität entweder gänzlich oder doch zum Teil auf Änderungen der Totalkapazität; diese Größe nimmt bei liegender Stellung ab, nimmt beim Trainieren andauernd, bei angestrengter Arbeit vorübergehend zu.

Wie man sieht, treten in den untenstehenden Versuchen auch solche Änderungen der Totalkapazität auf, die man bei der Berechnung der Mittelkapazität zu berücksichtigen hat.

Im Versuche I untersuchte ich bei einer Zimmertemperatur von 18° C die Mittelkapazität der obengenannten Versuchsperson in 3 Graden der Bekleidung: in normaler, in gar keiner und in warmer (d. h. in normaler Kleidung + 2 am Halse und an den Handgelenken enganschließenden wollenen Bademänteln). Die Residualluft war aus 12 Doppelbestimmungen im Laufe eines halben Jahres bekannt; sie schwankte unerheblich um 1,30 l als Mittel herum. Da im Versuch I die Vitalkapazität ziemlich unverändert

1) Über die Totalkapazität der Lungen, nachstehende Abhandlung.

blieb, rechnete ich mit einer konstanten Residualluftmenge und berechnete die Mittelkapazität als Summe aus Reserveluft und 1,30.

Alle Volumina in diesem und den folgenden Versuchen sind in Litern bei 37° C und dem in den Lungen herrschenden Druck angegeben. Zwischen je zwei Bestimmungen verflossen fünf Minuten.

Aus dem Versuch I ist sehr deutlich zu ersehen, wie dem nackten Zustande eine höhere Mittellage entspricht als dem bekleideten, und wo der Übergang der Temperaturempfindung naturgemäß am größten sein muß, da ist auch die Verschiedenheit der Mittelkapazität am größten, so ist sie größer beim Übergange aus „warm“ in „nackt“ als beim Übergange aus „normal“ in „nackt“.

Versuch I.

Joh., 25 Jahr, Laboratoriendiener. 15. Juni 1907. Temperatur 18,2° C. Residualluft 1,30.

Kleidung	Puls	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Mittelkap.	Bemerkungen
Normal	—	6,27	3,28	2,99	4,58	
	88	6,32	3,37	2,95	4,67	Mittel 4,62
	88	6,35	3,30	3,05	4,60	
Nackt	80 80	6,36	3,48	2,88	4,78	
	84 84	6,36	3,46	2,90	4,76	Mittel 4,78
	80 80	6,36	3,50	2,86	4,80	
Warm	78 82	6,34	3,21	3,13	4,51	
	84 78	6,43	3,26	3,17	4,56	Mittel 4,51
	80 82	6,44	3,15	3,29	4,45	Fühlt sich warm, schwitzt aber nicht
Nackt	70 74	6,39	3,55	2,84	4,85	Fühlt Kälte
	72 74	6,39	3,54	2,85	4,84	Mittel 4,85
	68 70	6,43	3,55	2,88	4,85	
Normal	68 70	6,32	3,05	3,27	4,35	
	70 74	6,34	3,11	3,23	4,41	Mittel 4,45
	70 70	6,37	3,28	3,09	4,58	

Versuch II mit derselben Versuchsperson zeigt genau dasselbe Verhalten. Gleich nach der Bestimmung der Mittellage untersuchte ich, bei nacktem und warmbekleidetem Zustande der Versuchs-

person, die Größe ihrer Kohlensäureproduktion und die alveoläre Kohlensäurespannung. Letztere erwies sich als im warmbekleideten Zustande etwas höher; diese Erscheinung fand ich in einem anderen entsprechenden Versuche wieder und nenne sie beiläufig, weil ich sonst nirgends gesehen habe, daß ähnliches erwähnt wird.

Versuch II.

Joh. 17. Juni 1907. Temperatur 14,9° C.

Kleidung	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Mittelkap.	Bemerkungen
Nackt	6,33	3,25	3,08	4,55	
	6,32	3,21	3,11	4,51	Mittel 4,51
	6,32	3,16	3,16	4,56	Fühlt keine Kälte
Warm	6,29	2,93	3,36	4,23	
	6,32	3,04	3,28	4,34	Mittel 4,29
	6,24	3,00	3,24	4,30	

Kleidung	Anzahl Resp. in 15'	Vol. einer Exsp. bei 37° C	CO_2 in den Alv. mm	CO_2 pr. h. ol. Lit. (0°, 760 mm)
Nackt	196	1012,0	33,4	18,79
Warm	211	879,8	39,4	14,83

Versuch III ist eine Wiederholung der beiden vorigen. Nach der mehr als 30 Minuten dauernden Einpackung ist die Versuchsperson äußerst empfindlich gegen Kälte und zittert bei den 15° C des Zimmers vor Frost. Ihre Mittelkapazität wächst um ca. 1 l

Versuch III.

Joh. 19. Juni 1907. Temperatur 14,8—15,8° C.

Kleidung	Puls	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Mittelkap.	Bemerkungen
Normal	76	6,37	3,11	3,26	4,41	
	70	6,27	2,98	3,29	4,28	
	72	6,40	3,11	3,29	4,41	
Warm	72 / 76	6,26	2,85	3,41	4,15	
	76 / 80	6,16	2,83	3,33	4,13	Von der Kleidung beschwert
	78 / 74	6,29	2,82	3,47	4,12	
	78 / 72	6,31	2,83	3,48	4,13	
	— / 78	6,32	2,90	3,42	4,20	
	— / 80	6,30	2,91	3,39	4,21	

Kleidung	Puls	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Mittelkap.	Bemerkungen
Nackt	82 84	6,39	3,83	2,56	5,13	Zittert
	78 84	6,39	3,60	2,79	4,90	do.
	74 74	6,41	3,38	3,03	4,68	Fühlt nur bei Luftzug Kälte
	74 74	6,41	3,44	2,97	4,74	
	— 72	6,32	3,27	3,05	4,57	Fühlt keine Kälte
Normal	68 70	6,41	3,13	3,28	4,43	
	72 72	6,35	3,10	3,25	4,40	
	72 70	6,39	3,18	3,21	4,48	

an. Es ist eigentümlich, den Lauf der Angewöhnung zu verfolgen: in der 5. Bestimmung, wo die Versuchsperson überhaupt keine Kälte mehr fühlt, ist die Mittelkapazität bis auf nur 150 ccm mehr als die Norm für den normal bekleideten Zustand gesunken.

Im Versuch IV war dieselbe Versuchsperson während variierender Temperaturen des Badewassers in einer Badewanne angebracht. Die Residualluft wurde nicht bestimmt; als Maß für die Änderungen der Mittelkapazität lassen sich, mit einigem Vorbehalt, die entsprechenden Änderungen der Reserveluft gebrauchen. Wo die Reserveluft zugenommen, die Komplementärluft um ebensoviel abgenommen hat (die Vitalkapazität mithin unverändert bleibt), ist die Annahme wohl zulässig, daß die Mittelkapazität um dieselbe Größe vermehrt ist. Wo die Vitalkapazität sich aber, wie beim Übergange von 35° zu 23,5° (Versuch IV) wesentlich verändert, da gibt die Änderung der Reserveluft kein zuverlässiges qualitatives Maß für die Änderung der Mittelkapazität ab, die wahrscheinlich (siehe unten) etwas größer ist.

Der Badeversuch besitzt den prinzipiellen Vorzug vor den früheren Versuchen, daß die Atmungsarbeit nicht durch die Applikation der verschiedenen Temperaturen in verschiedenem Grade mechanisch erschwert wird.

Betrachten wir vorerst die Schwankungen der Vitalkapazität im Versuch IV, so rühren die niedrigen Zahlen der ersten 3 Bestimmungen zweifelsohne von der liegenden Stellung her (vgl. Versuch I—III). In den folgenden Bestimmungen finden sich indes noch niedrigere Zahlen, die ungleichmäßig mit der Temperatur des

Bades ansteigen und bei dem starken Sinken der Temperatur in der Bestimmung Nr. 17 gewaltig sinken, um in 18 und 19 wieder ein wenig zu steigen.

Versuch IV.

Joh. 11. Juli 1907. Zimmertemperatur 19,2—20,3° C.

Versuchsbedingungen	Best.-Nr.	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Bemerkungen
Nackt, in der leeren Badewanne liegend	1	6,13	2,76	3,37	Fühlt keine sonderliche Kälte
	2	6,00	2,54	3,46	Fühlt keine Kälte
	3	5,96	2,31	3,65	„ „ „
Bad 25° C	4	5,75	2,98	2,77	Zittert vor Kälte
„	5	5,67	2,46	3,21	„ „ „
„	6	5,69	2,38	3,31	Fühlt weniger Kälte
„	7	5,72	2,30	3,42	Angewöhnung
„	8	5,67	2,15	3,52	Fühlt keine Kälte
Bad 28,5° C	9	5,77	2,26	3,51	Fühlt sich nicht wärmer als in 8
	10	5,83	2,00	3,83	
Umrühren	11	5,83	2,30	3,53	Fühlt ein wenig Kälte
„	12	5,66	2,37	3,29	„ „ „ „
„	13	5,74	2,38	3,36	„ „ „ „
Bad 32° C	14	5,83	2,08	3,75	Weder warm noch kalt
Bad 35° C	15	5,90	2,04	3,86	Angenehm
	16	5,93	2,13	3,80	
Bad 23,5° C	17	4,60	2,81	1,79	Zittert
	18	5,54	3,05	2,49	„
	19	5,67	2,95	2,72	„

Was den Grund dieser niedrigen Zahlen für die Vitalkapazität im kalten Bade betrifft, so hege ich keinen Zweifel daran, daß sie von einer Vermehrung der Residualluft herrühren, also von einer gehemmten Ausatmung infolge der Abkühlung. Es ist leicht, an sich selbst und an anderen zu beobachten, wie man unter solchen Umständen „nach Luft schnappt", ganz wie nach einem angestrengten Laufe, wie man unwillkürlich, bei jagender Respiration, die Lungen möglichst weit ausspannt, während die Beendigung einer tiefen Ausatmung einem ein unüberwindliches Unbehagen verursacht. Mit Bezug auf das Laufen habe ich nachgewiesen (l. c.), daß dieser Zustand durch eine vergrößerte Totalkapazität bezeichnet ist, während die Vitalkapazität, wie genannt, herabgesetzt wird, d. h. die Grenze der maximalen Exspiration ist eingeengt, die der maximalen Inspiration in geringerem Grade erweitert. Obgleich mir keine Bestimmung der Residualluft an einem

Individuum in kaltem Bade zur Verfügung steht, hege ich doch wegen der durchaus übereinstimmenden Symptomatologie keinen sonderlichen Zweifel, daß die Verhältnisse in den beiden Fällen wesentlich dieselben sind. Man muß deshalb in Fällen, wo in den Versuchen die Vitalkapazität stark gesunken, die Reserveluft aber gestiegen ist, eingedenk sein, daß die Mittelkapazität wahrscheinlich um noch viel mehr gestiegen ist; mit anderen Worten: man muß in diesen Versuchen die Änderungen der Reserveluft als minimale Werte der Änderungen der Mittelkapazität benutzen.

Die Mittelkapazität hat sich im Versuch IV dem in früheren Versuchen Gefundenen gemäß geändert. In den drei ersten Bestimmungen finden wir eine deutliche Akkommodation an die Zimmertemperatur (ca. 19°) und deshalb ein Sinken der Mittellage (der Reserveluft). Im kalten Bade findet genau dasselbe statt: die Mittellage ist sogleich ziemlich hoch, sinkt aber gradweise von Bestimmung 4 bis Bestimmung 8; zu bemerken ist, daß kein Umrühren des Bades geschah; bekanntlich fühlt man die Abkühlung in einem kalten Bade ganz anders intens, wenn die fortwährend vom Körper erwärmte Wasserschicht immer wieder erneuert wird. In den Bestimmungen 11—13 fand solches Umrühren statt: sogleich wird die Mittelkapazität höher als in 9—10. Die folgenden Zahlen reden für sich selber.

Versuch V zeigt trotz der ziemlich stark schwankenden Vitalkapazität des ungeübten Versuchsindividuums dieselbe Beziehung der Mittelkapazität zur äußeren Temperatur wie die früheren Versuche.

Versuch V.

W., 20 Jahre alt, Student. 12. Juli. Zimmertemperatur 18—20° C.

Versuchsbedingungen	Best.-Nr.	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Bemerkungen
Bad 40° C	1	4,37	1,03	3,34	
„ 36° C	2	4,60	1,48	3,12	
„ 25° C	3	4,48	1,77	2,71	Zittert
„ 36° C	4	4,70	1,05	3,65	
Das Bad entleert	5	4,54	1,70	2,84	Fühlt Kälte
„ „ „	6	4,68	1,82	2,86	„ „

Auch im Versuch VI handelt es sich um ein ungeübtes Versuchsindividuum, was die etwas schwankenden Vitalkapazitäten bezeugen; ob man nun die Änderungen der Reserveluft oder die der Komplementärluft betrachtet, so ist doch die Wirkung der

wechselnden Kleidung auf die Mittellage ganz deutlich und in Übereinstimmung mit dem früher Gefundenen. Da es sich erwies, daß die Versuchsperson in warm bekleidetem Zustande geringere Vitalkapazität hatte als in nacktem, war es für die ungefähre Berechnung der Mittelkapazitäten nützlich, zu erfahren, ob dieser Umstand durch eine beschränkte Fähigkeit des Einatmens oder aber des Ausatmens herrührte. Der Versuch VII zeigt, daß es sich um beides handelt: die Residualluft hat im warm bekleideten Zu-

Versuch VI.

F., 40 Jahre alt, Arzt. 4. Juli. Zimmertemperatur 16° C.

Kleidung	Puls	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Mittelkap. berechnet	Bemerkungen
Normal	74 72	5,04	2,36	2,68	4,16	
Nackt	66 66	5,07	2,65	2,42	4,44	
	68 70	5,17	2,64	2,53	4,38	
	68 68	5,23	2,61	2,62	4,32	
Warm	70 70	4,82	1,94	2,88	3,85	Fühlt starke Wärme
	72 74	4,87	2,02	2,85	3,91	Fühlt unangenehme Wärme
	72 70	4,88	2,09	2,78	3,97	
Nackt	66 66	5,01	2,55	2,46	4,35	Angenehm, gerade recht
	70 74	5,00	2,63	2,37	4,45	
	70 70	5,22	2,73	2,49	4,44	
Normal	68 68	5,01	2,42	2,59	4,23	
	66 66	4,96	2,19	2,77	4,03	Fühlt sich warm

Versuch VII.

F. 5. Juli. Zimmertemperatur 17,2° C.

Kleidung	Puls	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Totalkap.	Mittelkap.	Residuall.
Warm	66 68	4,68	1,93	2,75	6,66	3,91	1,98
Nackt	64 68	5,22	2,68	2,54	6,93	4,39	1,71
		+ 0,54	+ 0,75	÷ 0,21	+ 0,27	+ 0,48	÷ 0,27

stande zugenommen und die Totalkapazität ist um ebensoviel vermindert worden. Von diesem Gesichtspunkte aus wurde im Versuch VI die Berechnung der Mittelkapazität angestellt: in denjenigen Bestimmungen, wo die Vitalkapazität 5,22 ist, wurde die Residualluft auf 1,71 angesetzt, in anderen Bestimmungen, wo die Vitalkapazität geringer als 5,22 ist, wurde angenommen, daß die Residualluft um die halbe Differenz zugenommen hatte.

Im Badeversuche VIII zeigt die Versuchsperson dieselben Änderungen der Mittelkapazität wie die in den früheren Versuchen erschienenen. Interessant ist die Vitalkapazität dieser Versuchsperson. Wie diese stark von dem Grade der Bekleidung beeinflußt wird, so wirkt offenbar auch das Wasser, ohne Rücksicht auf die Temperatur, mechanisch hemmend auf die maximale Entfaltung der Respirationsbewegungen.

Versuch VIII (Badeversuch).

F. 12. Juli 1907. Zimmertemperatur 18—19° C.

Versuchsbedingungen	Best.-Nr.	Vitalk.	Reservel.	Kompl.	Bemerkungen
Stehend, nackt	1	5,28	2,83	2,45	Fühlt keine Kälte.
Liegend, nackt	2	5,25	2,25	3,00	
Bad 26,5° C	3	4,51	2,02	2,49	Fühlt mäßige Kälte.
„	4	4,42	2,02	2,40	
Bad 31° C	5	4,48	1,66	2,82	Weder warm noch kalt.
„	6	4,46	1,49	2,97	
„	7	4,64	1,49	3,15	
Bad 25° C	8	4,68	2,10	2,58	Fühlt starke Kälte.
Das Bad halb entleert	9	4,76	2,43	2,33	Fühlt heftige Kälte.
Das Bad entleert	10	4,89	2,43	2,46	Fühlt weniger Kälte.

Wenn mithin die Wirkung auf die Mittelkapazität bei diesen drei gegen Temperatureinwirkungen auf die nackte Haut nicht gehärteten Versuchspersonen unzweifelhaft und derartig zu sein scheint, daß niedrige äußere Temperaturen eine hohe Mittellage bewirken und umgekehrt, so ist es von Interesse, zu sehen, wie eine Versuchsperson, H. im Versuch IX, die tägliche kalte Bäder nimmt und gegen Temperaturwirkungen so abgehärtet ist, daß sie die Nacktheit bei einer Temperatur von 15° C durchaus nicht als Unannehmlichkeit fühlte, sich in solchen Versuchen verhält. Es zeigt sich nun, daß im Versuch IX die bekannten Änderungen allerdings zum Vorschein kommen, jedoch ganz rudimentär ausgesprochen und zum Teil vorübergehend.

Versuch IX.

H., 20 Jahr, Student. gegen Kälte gehärtet. 4. Juli. Zimmertemperatur 15° C.

	Kleidung	Puls	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Bemerkungen
1	Warm	98 98	5,35	2,70	2,65	
2		92 92	5,28	2,72	2,55	
3	Nackt	88 86	5,30	2,81	2,49	Fühlt nicht die geringste Kälte.
4		84 90	5,28	2,72	2,56	do.
5		86 86	5,30	2,76	2,54	do.
6	Normal	84 84	5,32	2,72	2,60	
7		88 82	5,31	2,69	2,62	
8		82 84	5,30	2,42	2,88	Fühlt sich nicht warm.
9		— 86	5,31	2,56	2,75	
10	Nackt	76 76	5,31	2,69	2,62	
11		80 80	5,41	2,52	2,89	
12		78 80	5,33	2,51	2,82	

Im Badeversuche X ist der wesentliche Ausschlag der, daß die Vitalkapazität bei den niedrigen Temperaturen stark herabgesetzt ist, wie wir es im Versuch IV sahen. Über die Änderungen der Mittelkapazität in diesem Versuche sich eine begründete Anschauung zu bilden, ist unmöglich; nur weiß man, daß sie nicht bedeutend waren.

Versuch X.

H. 13. Juli 1907. Zimmertemperatur 18,0—18,5° C.

Versuchsbedingungen	Best.-Nr.	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Bemerkungen
Bad 33° C	1	5,11	1,70	3,41	Angenehm warm
	2	4,87	1,50	3,37	
Bad 36° C	3	4,94	1,59	3,35	
	4	5,03	1,72	3,31	
Bad 26° C	5	4,36	1,44	2,92	Fühlt mäßige Kälte
	6	4,33	1,42	2,91	Fühlt keine Kälte mehr
Bad 22° C	7	4,42	1,26	3,16	Zittert
	8	4,75	1,50	3,25	Fühlt mäßige Kälte
Das Bad entleert	9	4,92	1,72	3,20	Warm an der Haut
Stehend, trocken, nackt	10	5,22	2,45	2,77	Warm

Über die Art und die Zweckmäßigkeit des reflektorischen Zusammenhangs, der somit, wenigstens bei Individuen, die nicht speziell gegen Temperatureinwirkungen gehärtet sind, zwischen der Wärmeempfindung der Haut und dem Grade der Ausspannung der Lungen während der Atmung stattzufinden scheint, läßt sich nicht leicht eine wirklich begründete Ansicht äußern. Der Versuch II zeigt, daß die aus dem nackten Zustande resultierende Vermehrung der Kohlesäureausscheidung eine so geringe ist, daß es (vgl. Bohr l. c. p. 417) eine höchst unwahrscheinliche Annahme wird, der Grund der erhöhten Mittellage sei die größere respiratorische Arbeit der Lungen; überdies hat sich die Ventilation dergestalt geändert, daß die Kohlensäurespannung in der Alveolenluft im nackten Zustande sogar niedriger ist als im warm bekleideten. Zurück steht dann die Mutmaßung, es handle sich um ein Bestreben von seiten des Organismus, der Abkühlung entgegenzuarbeiten; eine hohe Mittellage fördert zweifelsohne die Passage des Blutes durch den kleinen Kreislauf, indirekt mag sie deshalb auch wohl das Schlagvolumen des Herzens vergrößern und eine raschere Blutströmung im großen Kreislauf bewirken, und hierdurch der Abkühlung der Peripherie entgegenarbeiten, gegen die — bei nicht gehärteten Individuen — die Kontraktion der Hautgefäße in nicht genügendem Maße ankämpft.

Die Versuche enthalten sowohl wegen der Akkommodation, von der wir hier und da Beispiele sehen, als auch wegen des Grades der Genauigkeit, womit die Pulsverlangsamung sich bei der Einwirkung der Kälte einstellt, einiges, was für eine solche Auffassung sprechen könnte. Indes würde es voreilig sein, mehr als eine lose Mutmaßung über eine solche Erklärung des Zusammenhangs zu äußern.

V.

Aus dem Laboratorium des Finsen'schen medizinischen Lichtinstitutes Kopenhagen.

Über die Totalkapazität der Lungen.

Von

K. A. Hasselbalch.

Die Lehre von der funktionellen Bedeutung der Änderungen der verschiedenen Lungenvolumina beim Menschen hat stark unter dem Umstande gelitten, daß kein Untersucher sämtliche verschiedene Volumina gleichzeitig bestimmt hat. Während einige Autoren sich darauf beschränkten, die Vitalkapazität (= Volumdifferenz zwischen der äußersten Inspirations- und der äußersten Exspirationslage) unter normalen und unter pathologischen Verhältnissen zu bestimmen, andere darauf, die Residualluft (= Totalkapazität ÷ Vitalkapazität) zu vermitteln, andere wieder darauf, die Mittelkapazität (= Volumen der Lungen in der Mittellage, d. h. mitten zwischen Ein- und Ausatmung bei ruhiger Respiration) zu messen, hat nur ein einziger Autor, nämlich Bohr,[1]) sich mit der Bestimmung sämtlicher genannten Volumina bei denselben Individuen unter variierten Versuchsbedingungen beschäftigt.

Die wichtigen Ergebnisse dieser Untersuchungen von Bohr, die durch meine untenstehenden Versuche bestätigt werden, sind indes einer einzelnen Korrektur bedürftig. Bohr bestimmte nämlich allerdings alle genannten Lungenvolumina, in den Versuchen jedoch nicht gleichzeitig; die Totalkapazität wurde ein für allemal für ein gegebenes Individuum als die Summe aus Residualluft und Vitalkapazität bestimmt; wenn die Vitalkapazität sich während der Versuche geändert hat, rechnet Bohr mit der natürlichsten An-

1) Die funktionellen Änderungen in der Mittellage und Vitalkapazität der Lungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 88. 1907.

nahme, die allerdings die zu sein scheint, daß das Volumen der Residualluft sich um ebensoviel in entgegengesetzter Richtung geändert habe. Er geht mit anderen Worten davon aus, daß die Totalkapazität eine für ein gegebenes Individuum unveränderliche Größe sei, die ausschließlich von anatomischen Verhältnissen abhänge. Wie das Folgende zeigen wird, ist diese Voraussetzung nicht korrekt.

Meine Versuchstechnik unterscheidet sich nur unwesentlich von der Bohr'schen (l. c.); ich benutze nur ein einziges, 10 l fassendes Spirometer zur Bestimmung sowohl der Mittellage als der Residualluft; behufs letzteren Zweckes ist das Spirometer zur Hälfte mit fast reinem, analysiertem Sauerstoffe angefüllt. Die wesentlichste, freilich auch bedeutungsvolle Abweichung besteht darin, daß ich in den meisten Versuchen alle Lungenvolumina in einer einzigen Sitzung bestimme. Zu diesem Zwecke ist das Spirometer anfänglich halb mit Sauerstoff gefüllt; nachdem die Versuchsperson möglichst tief in die Atmosphäre exspiriert hat, wird der Hahn des Spirometers so gedreht, daß sie bei ruhiger und normaler Atmung 3—5 Atemzüge hindurch den Sauerstoff des Spirometers mit ihrer Residualluft vermischen kann, worauf mit einer maximalen Inspiration und einer maximalen Exspiration abgeschlossen wird. Läßt man die Spirometerglocke ihre Bewegungen auf einen vorbeipassierenden Karton aufschreiben, und analysiert man nachher die Luft des Spirometers auf deren Stickstoffgehalt, so hat man offenbar alle zur Berechnung sämtlicher Lungenvolumina erforderlichen Data.

In 50 Versuchen war das Stickstoffprozent der Exspirationsluft durchschnittlich 79,50; diese Zahl wurde zur Berechnung des Volums der Residualluft benutzt. Die in den Versuchen angeführten Volumina sind nach Reduktion auf 37° und auf den in den Lungen herrschenden Druck (Barometer minus Wasserdampftension) angegeben.

Komplementärluft = Totalkapazität ÷ Mittelkapazität.

Reserveluft = Mittelkapazität ÷ Residualluft.

Von der Residualluft ist die Luft im schädlichen Raume nicht subtrahiert worden.

Versuch: Stellungsänderungen (siehe Tabelle I).

Einer der Eingriffe, die nach Bohr regelmäßig mit Abnahme der Vitalkapazität (und Mittelkapazität) erwidert werden, ist der Übergang aus der stehenden (oder sitzenden) Stellung in die liegende. Die Tabelle I bestätigt diese Regel. Während Bohr nun aber damit rechnet, daß die Abnahme der Vitalkapazität von einer ebenso großen Zunahme der Residualluft herrühre, zeigen meine 6 Versuche sämtlich, daß dies bei meinen 3 Versuchsindividuen nicht der Fall ist: das Volumen der Residualluft ist unverändert, herabgesetzt oder ein wenig vergrößert, jedenfalls aber nicht in demselben Maße vergrößert, wie die Vitalkapazität abgenommen hat. Das heißt wieder, daß die Totalkapazität in allen Fällen abge-

Tabelle I.

Änderungen der Stellung.

	Stellung	Vitalk.	Reserv.	Kompl.	Residuall.	Mittelkap. durchschn.	Totalkap. durchschn.	Differenz
Versuch 1.								
Joh., 25 Jahr, 171 cm, 80 kg, kräftiger Laboratoriendiener. 31. Juli 1907.	Stehend 5'	6,23	2,61	3,62	1,28	3,89	7,52	0,30
	„ 10'	6,25	2,61	3,64				
	Liegend 5'	5,97	1,50	4,47	1,27	2,71	7,22	
	„ 10'	5,94	1,38	4,56				
Versuch 2.								
Joh. 6. August 1907.	Sitzend 5'	6,35	3,06	3,29	1,43	4,56	7,78	0,20
	„ 10'	6,35	3,21	3,14				
	Liegend 5'	6,34	2,42	3,92	1,27	3,52	7,58	
	„ 10'	6,28	2,09	4,19				
Versuch 3.								
Joh. 12. August 1907.	Stehend 10'	6,34	2,95	3,39	1,28	4,23	7,62	0,11
	Liegend 10'	6,20	2,12	4,08	1,31	3,43	7,51	
Versuch 4.								
F., 40 Jahr, 173 cm, 77 kg, rüstiger Arzt. 3. August 1907.	Sitzend 5'	4,96	2,71	2,25	1,89	4,58	6,83	0,78
	„ 10'	4,92	2,68	2,24				
	Liegend 5'	4,49	1,84	2,65	1,61	3,40	6,05	
	„ 10'	4,40	1,75	2,65				
Versuch 5.								
F. 5. August 1907.	Sitzend 5'	5,10	2,82	2,28	1,61	4,35	6,71	0,22
	„ 10'	5,10	2,66	2,44				
	Liegend 5'	4,57	1,47	3,10	1,86	3,61	6,49	
	„ 10'	4,70	2,04	2,66				
Versuch 6.								
H., 32 Jahr, 181 cm, 78 kg; Pleuritis vor 3 Jahren, sonst gesund; Arzt. 13. August 1907.	Stehend 10'	4,90	2,49	2,41	1,23	3,72	6,13	0,16
	Liegend 10'	4,79	1,55	3,24	1,18	2,73	5,97	

nommen hat, und zwar, wie die Tabelle zeigt, um 110 bis 780 ccm, also sehr beträchtlich und weit über mögliche Fehler hinaus.

Es wird bemerkt, daß nur in den Versuchen 3 und 6 die Bestimmung der Residualluft genau zugleich mit den anderen Bestimmungen unternommen wurde. In den übrigen Versuchen wurde die Residualluft für sich unmittelbar nach der zweiten Bestimmung der Vitalkapazität bestimmt.

Wieviel nun dieser Umstand für die Bestimmung der Mittelkapazität zu bedeuten hat, wird deutlich z. B. aus Versuch 4 hervorgehen. Wäre die Totalkapazität hier unverändert, so würde die Mittelkapazität (Totalkapazität ÷ Komplementärluft) nur um 0,40 l gesunken sein; da die Totalkapazität selbst aber um 0,78 l gesunken ist, so ist die Mittelkapazität in der Tat um 1,18 l gesunken. Prinzipiell bedeutet dies, daß die den Übergang in die liegende Stellung begleitende Herabsetzung der Mittelkapazität noch größer ist als die von Bohr vorausgesetzte, weil gleichzeitig die Totalkapazität der Lungen abnimmt.

Betrachten wir darauf die Verhältnisse beim anstrengenden Laufe, die nach Bohr in ausgeprägtem Maße in einer Zunahme der Mittelkapazität der Lungen und einer Herabsetzung der Vitalkapazität resultieren, so zeigt die Tabelle II, wo alle Bestimmungen der Lungenvolumina gleichzeitig sind, daß dieses Gesetz hier in allen 4 Fällen Bestätigung findet. Dagegen erweist sich auch hier die Voraussetzung der Unveränderlichkeit der Totalkapazität als irrig; die Totalkapazität hat in den ersten Minuten nach dem anstrengenden Laufe um 100 bis 410 ccm zugenommen. Die Versuche 8 und 10 zeigen, wie die Residualluft und die Totalkapazität während der folgenden 5 Minuten zur Norm zurückkehren.

Es ist hier also von einem „volumen pulmonum auctum“ im eigentlichen Sinne die Rede; nicht allein ist es unmittelbar nach dem heftigen Laufe unmöglich, auch nur einen Augenblick bei Aufbietung aller Willensstärke so tief wie gewöhnlich zu exspirieren,[1]) sondern außerdem, daß die Grenze der tiefsten Exspiration mithin beengt wird, ist auch die Grenze der tiefsten Inspiration erweitert worden; der gewaltige Hunger nach Luft resultiert in einer um so kräftigeren inspiratorischen Innervation, so daß das Totalvolumen der Lungen vorübergehend zunimmt.

Es ist leicht zu ersehen, daß infolge der Vergrößerung der

1) Vgl. Durigs interessante Beobachtungen über die Vermehrung der Residualluft tagelang nach längerdauernder anstrengender Arbeit. Zentralbl. f. Physiol. 17, 258, 1903.

Tabelle II.

Anstrengender Lauf.

		Puls	Atem-größe	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Residuall.	Mittelkap.	Totalkap.	Differenz
Versuch 7.										
Joh., 8. August 1907	Vor dem Lauf	—	—	6,34	2,75	3,59	1,30	4,05	7,64	0,26
	Nach „ „	—	—	6,26	3,08	3,18	1,64	4,72	7,90	
Versuch 8.										
Joh., 14. Aug. 1907	Vor dem Lauf	80	0,70	6,36	3,34	3,02	1,47	4,81	7,83	0,10
	5′ nach „ „	190	1,80	6,10	3,19	2,91	1,83	5,02	7,93	
	10′ „ „ „	144	0,90	6,30	3,36	2,94	1,48	5,14	7,78	
Versuch 9.										
H., 9. August 1907.	Vor dem Lauf	92	0,65	5,11	2,38	2,73	1,02	3,40	6,13	0,17
	Nach „ „	160	2,00	4,83	2,71	2,12	1,47	4,18	6,30	
Versuch 10.										
H., 10. August 1907	Vor dem Lauf	80	0,45	5,02	2,69	2,33	1,10	3,79	6,12	0,41
	5′ nach „ „	164	1,85	4,90	2,58	2,32	1,63	4,21	6,53	
	10′ „ „ „	104	0,80	5,01	2,52	2,49	1,08	3,60	6,09	

Tabelle III.

Volumen der Lungen im Februar und im Juni—August 1907. Joh., sitzend.

Datum	Vitalkap.	Reservel.	Kompl.	Residuall.	Totalkap.	Mittelkap.
12. Februar	5,94	2,76	3,18	1,25	7,19	4,01
13. „	5,95	2,72	3,23	1,28	7,23	4,00
14. „	5,93	2,79	3,14	1,25	7,18	4,04
Mittel	5,94	2,76	3,18	1,26	7,20	4,02
22. Juni	6,39	3,13	3,26	1,31	7,70	4,44
24. „	6,33	3,20	3,13	1,32	7,65	4,52
6. August	6,35	3,14	3,21	1,43	7,78	4,56
Mittel	6,36	3,16	3,20	1,35	7,71	4,51
Differenz	+ 0,42	+ 0,40	+ 0,02	+ 0,09	+ 0,51	+ 0,49

Totalkapazität nach dem Laufe die Vermehrung der Mittelkapazität noch größer wird, als wenn man die Konstanz der Totalkapazität voraussetzt. Im Versuch X würde z. B. die nach der vermuteten konstanten Totalkapazität (Totalkapazität ÷ Komplementärluft) berechnete Mittelkapazität unverändert geblieben sein; in der Tat hat sie aber um 420 ccm zugenommen. Es erweist sich also auch hier, daß die von Bohr gefundenen Änderungen der Mittelkapazität minimale Werte angeben.

Schließlich untersuchte ich den Grund der durch Übung bewirkten Vergrößerung der Vitalkapazität. Bohr vermutet, unter allem Vorbehalt (l. c. p. 409), daß diese Vergrößerung wesentlich von einer Verminderung der Residualluft herrühre. Ich habe jedoch gefunden, daß die Residualluft, während die Vitalkapazität eines ungeübten Versuchsindividuums (H.) von Tag zu Tage zunahm, praktisch genommen unverändert blieb, d. h. daß die Totalkapazität der Lungen, die Fähigkeit des Individuums zum maximalen Einatmen, zunahm. Tabelle III zeigt Stadien einer solchen Entwicklung bei einem anderen Versuchsindividuum, das mehr als ein halbes Jahr hindurch bei täglichen Untersuchungen Dienste leistete.

Die Zahlen der Kolonnen 2—4 geben das Mittel von 3, die der Kolonne 5 das Mittel von 2 wenig voneinander abweichenden Bestimmungen an.

Die Vitalkapazität hat um etwa $^1/_2$ l zugenommen, der Zuwachs ist fast ausschließlich einer vermehrten Fähigkeit zum Einatmen zu verdanken; die Residualluft hat wohl zunächst ein wenig zugenommen; die Totalkapazität und die Mittelkapazität sind um $^1/_2$ l vergrößert worden.

Das Hauptergebnis dieser Untersuchung wird:

Die Totalkapazität der Lungen ist keine unveränderliche Größe; sie nimmt bei liegender Stellung ab und nimmt vorübergehend nach anstrengendem Laufe, andauernd bei Übung zu.

Die Vitalkapazität der Lungen nimmt bei liegender Stellung ab, hauptsächlich weil die Grenze der tiefsten Inspiration eingeengt wird; sie nimmt unmittelbar nach einem Laufe ab, weil die Grenze der tiefsten Exspiration eingeengt wird, während die Grenze der tiefsten Inspiration sich gleichzeitig in geringerem Maße erweitert; und sie nimmt bei Übung zu, weil sich die Grenze der tiefsten Inspiration erweitert.

Die Mittelkapazität der Lungen variiert in der von Bohr gefundenen Weise bei Änderungen der Stellung und beim Laufen, jedoch in noch höherem Maße, als vermutet; sie nimmt bei Übung zu.

VI.

Aus der medizinischen Klinik in Basel.

Beiträge zur Beurteilung der Kreislaufsverhältnisse bei Infektionskrankheiten mit Hilfe der Blutdruckbestimmung.

Von

Dr. Rudolf Dietschy,
ehemaligem Assistenten der Klinik,
und
Cand. med. Hans Hößli.

(Mit 6 Kurven.)

Nach den Darlegungen von v. Recklinghausen[1]), Strasburger[2]) und Fellner[3]) kann man durch Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdrucks einen Einblick in die Kreislaufverhältnisse gewinnen und insbesondere bei Änderungen der Zirkulation den Einfluß von Herz und Gefäßen abschätzen. Unsere zahlreichen Untersuchungen schienen uns eine Bestätigung der von den genannten Autoren erhobenen Befunde zu ergeben. Spezielles Interesse haben wir den Infektionskrankheiten und zumal dem Typhus abdominalis zugewandt, in der Annahme, daß, wenn die Voraussetzungen der drei Autoren richtig sind, gerade hier bei Kreislaufänderungen die Beteiligung von Herz und Gefäßen erschlossen werden könnte. Zu diesem Zwecke haben wir während

---

1) v. Recklinghausen, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1906. Bd. 55 p. 375 und Bd. 56 p. 1.

2) Strasburger. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54 p. 373; Arch. f. klin. Med. Bd. 82 p. 459 Bd. 85 p. 619; Kongr. f. inn. Med. 1904, Verhandl. p. 134; Sonderabdruck aus der deutschen med. Wochenschr. 1907 Nr. 26.

3) Fellner, Arch. f. klin. Med. Bd. 84 p. 407 und Bd. 88 p. 1. Bezüglich der übrigen Literatur sei auf die jüngst erschienenen ausführlichen Zusammenstellungen bei Weigert (Samml. klin. Vortr. Nr. 459, innere Med. 138 p. 65) und Jaschke (Zeitschr. f. Heilk. Bd. 28, 1907 H. 8) verwiesen; vgl. auch die Arbeiten von Tiedemann und Höpffner in Bd. 91 dieses Archivs.

der ganzen Behandlungsdauer täglich meist zweimal an unseren Patienten den systolischen und diastolischen Druck mit dem neuen v. Recklinghausen'schen Apparat bestimmt und jeweilen den „Blutdruckquotienten" und das „Amplitudenfrequenzprodukt" berechnet. Als Paradigma für die so gewonnenen Kurven sei eine besonders typische in extenso hier wiedergegeben (Kurve 1).

Im ganzen waren es 14 Typhusfälle; außerdem eine Miliartuberkulose, eine rasch letal endigende Pneumonie und zwei Patientinnen der Frauenklinik mit Sepsis puerperalis.[1])

Die Typhuskurven zeigen nicht alle das gleiche Verhalten. Bei vier unter ihnen sind die Schwankungen der Werte nicht genügend, um irgendwelche Schlüsse daraus ziehen zu können. Die anderen jedoch zeigen in mehr oder weniger ausgesprochener Weise einen ziemlich typischen Verlauf:

1. In der Periode des hohen Fiebers bewegen sich die Zahlen meist an der unteren Grenze der Norm.

2. Während der Defervescenz, oft erst gegen Ende derselben, geht der systolische Blutdruck, manchmal Hand in Hand mit dem diastolischen, herunter.

3. An einem der ersten fieberfreien Tage steigt der systolische und meist auch der diastolische Druck wieder an.

4. Im weiteren Verlauf der Rekonvalescenz weichen die Kurven für den systolischen und diastolischen Druck langsam auseinander, sei es nun, daß der systolische Druck höher und der diastolische tiefer wird, oder daß der eine gleichbleibt und der andere sich von ihm entfernt. Die Zeit, in welcher sich diese Erscheinung zu markieren beginnt, ist nicht immer die gleiche.

5. Spät in der Rekonvalescenz, zuweilen zusammenfallend mit dem Tag des ersten Aufstehens, rücken beide Drucke ziemlich plötzlich auf ein höheres Niveau, jedoch nicht immer beide am gleichen Tag.

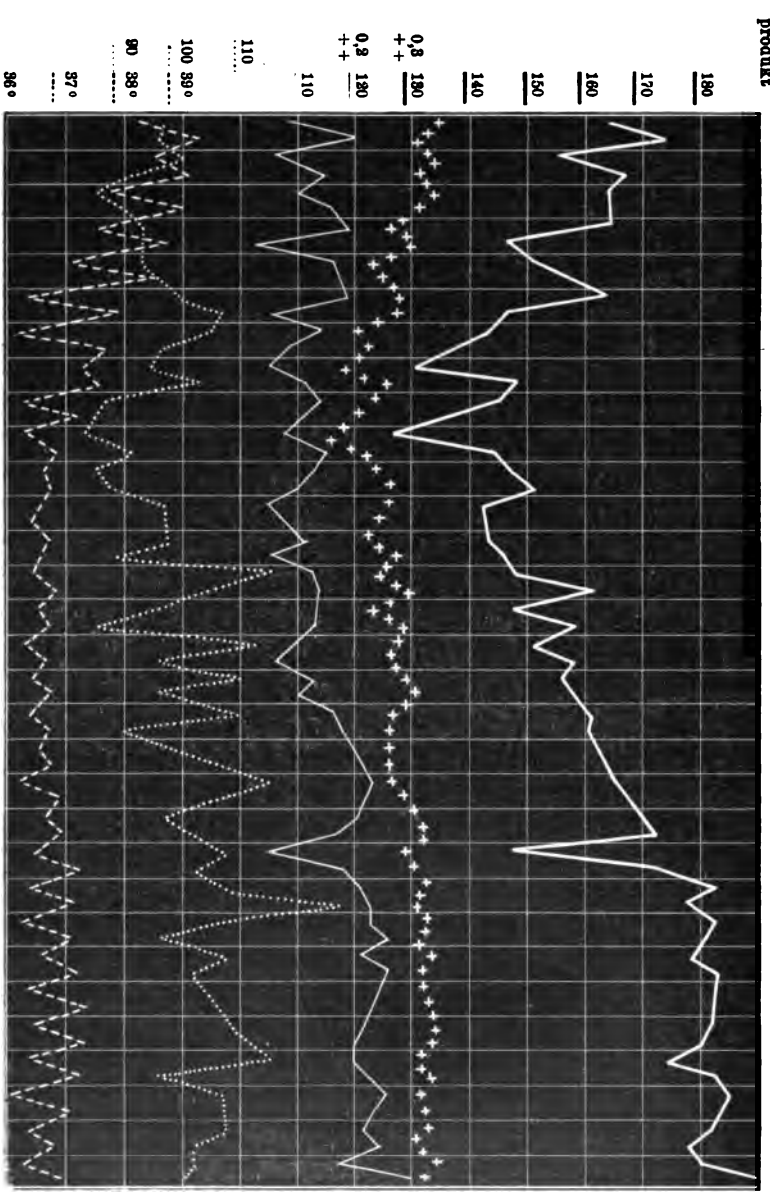
6. Die bei der Entlassung gemessenen Werte sind immer höher als diejenigen, welche während der Continua notiert worden sind.

Nehmen wir nun den Blutdruckquotienten Q und das Amplitudenfrequenzprodukt AF zu Hilfe, so ergeben sich in bezug auf die beiden Komponenten des arteriellen Drucks, Herzarbeit und periphere Widerstände, folgende Schlüsse:

Während der Defervescenz sinkt nicht nur der Maximaldruck,

---

1) Herrn Prof. v. Herff sprechen wir für die gütige Erlaubnis zur Untersuchung dieser Patientinnen unseren verbindlichsten Dank aus.



Kurve 1.

Erklärung der Zeichen auf den Kurven 1—6.

Systolischer Blutdruck.

Diastolischer Blutdruck.

Temperatur.

Pulsfrequenz.

Blutdruckquotient.

Druck am Scheitelpunkt der Vena jugularis.

sondern auch Q und AF, d. h. die Herzenergie fällt bei gleichbleibenden Widerständen. Das Herz hat während der Periode hohen Fiebers trotz niedrigem Maximaldruck eine Mehrleistung getan, vermutlich um die durch die Bakterientoxine erzeugte Verminderung des Gefäßtonus zu kompensieren und dadurch den gesteigerten Ansprüchen der Organe an die Blutversorgung nachzukommen. Jetzt aber, wo letztere mit dem Sinken der Temperatur geringer werden, reduziert sich die Herzarbeit auf ein geringeres Maß.

In der Periode gleich nach der Entfieberung, in welcher wir meist für beide Drucke etwas höhere Zahlen erhalten haben, steigen auch gewöhnlich die Werte für Q und AF um ein Geringes, was wieder auf eine Vermehrung der Herzarbeit hindeuten würde, ohne daß die Widerstände sich ändern, und dasselbe ist auch im weiteren Verlauf der Rekonvalescenz der Fall, wo das Auseinanderweichen der beiden Druckkurvenschenkel sich geltend macht; denn auch hier nehmen Q und AF weiter zu. Die Widerstände bleiben immer noch gleich; das Herz leistet aber wieder vermehrte Arbeit, die bedingt ist durch die vermehrte Tätigkeit der Muskeln und der Verdauungsdrüsen bei den der Genesung entgegengehenden Patienten.

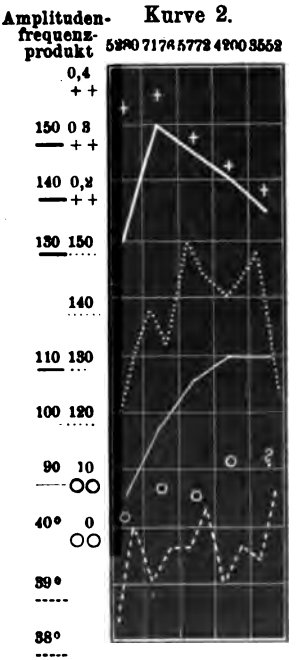
Eine abermalige Änderung der Zirkulation manifestiert sich endlich in der letzten Periode, wo beide Druckkurvenschenkel stärker und ziemlich gleichzeitig in die Höhe rücken. Nun sinkt Q und AF bleibt gleich. Es ist eine Vermehrung der Widerstände eingetreten, die natürlicherweise auch durch eine Zunahme der Herzenergie ausgeglichen werden muß. Es dürfte dieses Verhalten als Ausdruck für die Wiederherstellung des normalen Vasomotorentonus, die ja auch nach Ortner[1]) oft sehr spät eintreten kann, anzusehen sein.

So bieten uns die Blutdruckverhältnisse eine Illustration zu der schon von Romberg und Päßler[2]) für verschiedene Infektionszustände nachgewiesenen und für den Typhus abdominalis vermuteten Schädigung der Vasomotoren durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien. Wenn jene Autoren weiterhin der Ansicht zuneigen, daß die im Verlauf von Infektionskrankheiten auftretenden Kreislaufsschwächen vorzugsweise auf ein primäres Nachlassen des Vasomotorentonus bei vorerst noch unveränderter Herzenergie, auf ein Verbluten des Körpers in seine eigenen Gefäße, im wesentlichen in diejenigen des Splanchnicusgebietes, zu beziehen sind, und des-

1) Ortner, Verhandl. des Kongr. f. inn. Med. 1905 p. 527.
2) Romberg u. Päßler, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 64.

halb als wirksame Therapie gefäßverengernde Mittel, wie z. B. das Koriamyrtin, empfohlen haben, so sprechen unsere Beobachtungen — wenn die Voraussetzungen v. Recklinghausen's, Strasburger's und Fellner's richtig sind — dafür, daß wenigstens ein Teil der bei Infektionszuständen auftretenden Kreislaufsstörungen durch ein primäres Versagen der Herztätigkeit herbeigeführt werden kann, ohne daß der Vasomotorentonus stärker beeinträchtigt wird. Ein Beispiel hierfür bietet uns die Kurve einer unter den Erscheinungen einer erlahmenden Herzkraft rasch verstorbenen Typhuspatientin (Kurve 2).

Kurve 2.



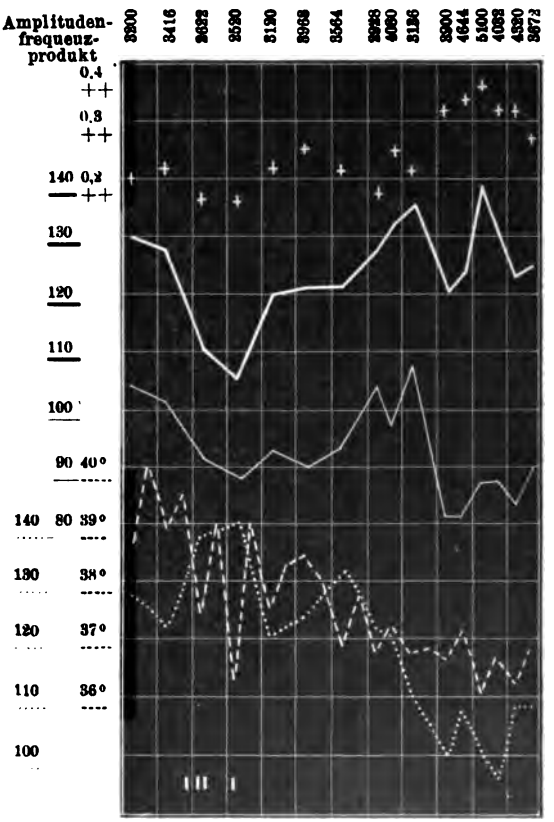
Wir beobachten nämlich auf dieser Kurve, wie der systolische Druck sinkt und der diastolische langsam ansteigt; gleichzeitig gehen Q und AF kontinuierlich herunter. Die allgemeine Stauung zeigt uns insbesondere die Zunahme des Venendrucks[1]) an. Es handelt sich um ein Erlahmen der Herzenergie bei gleichbleibenden Widerständen. Da nun die mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels keine Entzündungserscheinungen aufdecken konnte, so muß eine rein toxische Schädigung des Organs angenommen werden.

Dasselbe Verhalten zeigen die Kurven zweier Typhuspatientinnen mit Kollaps infolge profuser Darmblutung, von welchem sie sich indessen wieder erholten. Bei der einen derselben (Kurve 3) trat die Blutung im Verlaufe eines Recidivs ein und hatte ein jähes Absinken des allerdings vorher etwas schwankenden systolischen Drucks zur Folge. Der diastolische Druck nimmt daran nur in geringem Maße teil, so daß sich die beiden Kurvenschenkel stark nähern. Mit der Erholung steigen beide wieder an, derjenige für

1) Das ist der einzige Fall, in welchem uns die Bestimmung des Venendrucks nach v. Recklinghausen's Methode (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55, 1906 p. 468) brauchbare Resultate ergeben hat. Bei allen anderen Kranken wurde sie ebenfalls vorgenommen; doch verzichten wir auf eine Besprechung; die Schwankungen waren nämlich so geringe, daß uns das Verfahren für klinische Zwecke noch nicht genügend brauchbar erscheint.

den systolischen Druck dagegen beträchtlicher als der andere, und namentlich wird nach einigen Tagen die Amplitude bedeutend größer durch Fallen des diastolischen Drucks. Q bewegt sich, wenn auch weniger ausgesprochen, mit dem Maximaldruck gleichsinnig, und am AF fällt auf, daß es zwar während des Kollapses nicht viel niedriger als vorher ist, dafür aber nachher entschieden größer wird. Es handelt sich somit um ein Erlahmen der Herztätigkeit mit nachheriger Erholung, während die Widerstände sich jedenfalls nicht wesentlich geändert haben.

Kurve 3.



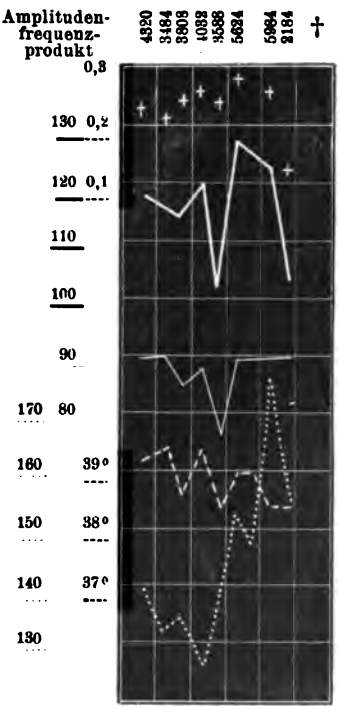
Blutstühle

Bei der anderen Patientin ereignete sich die Blutung während des ersten Fiebers in einer Periode, in welcher die Zirkulation schon sowieso eine schlechte war; die auf ein Sinken der Herztätigkeit hinweisenden Faktoren treten auch hier zum Vorschein,

nur nicht in so markanter Weise wie bei dem eben besprochenen Fall. Wir verzichten deshalb auf eine Wiedergabe der Kurve.

Bei einer weiteren Typhuspatientin, deren Beobachtung noch nicht abgeschlossen ist, entwickelte sich während der Continua eine Pneumonie und hatte eine starke Beeinträchtigung der Zirkulation zur Folge; in der Kurve manifestierte sich diese Verschlechterung des Zustandes durch ein Ansteigen des diastolischen Drucks.

Kurve 4.



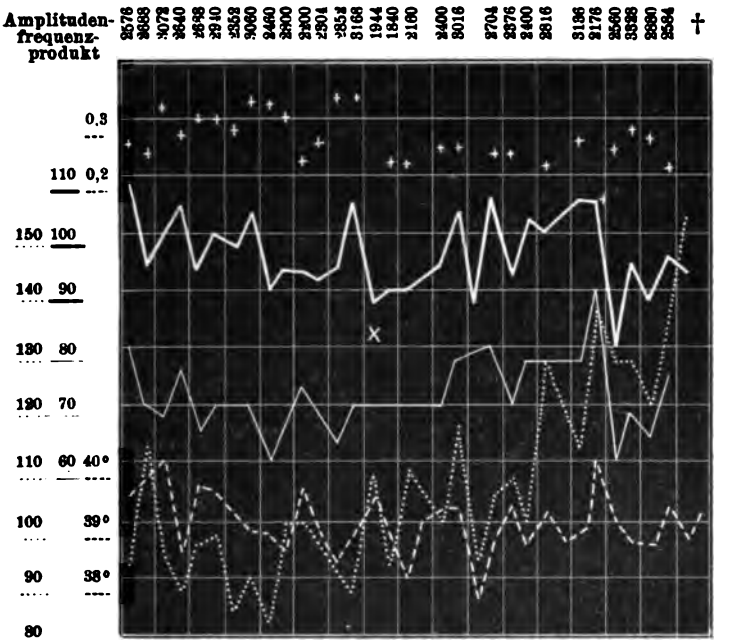
Auch bei anderen Infektionszuständen ließ sich zuweilen aus der Blutdruckkurve herauslesen, daß an einem eintretenden Kollaps das Herz die Hauptschuld tragen kann. So konnten wir bei einer sich rasch über beide Lungen ausbreitenden Pneumonie kurz vor dem Tode ein starkes Absinken des systolischen Drucks bei Gleichbleiben des diastolischen konstatieren; die Werte für Q und AF waren ebenfalls beträchtlich vermindert. Der Exitus ist also auch hier nicht durch eine Herabsetzung des Gefäßtonus, sondern durch die Schädigung des Herzens eingetreten.

Bei der Patientin mit Miliartuberkulose (Kurve 5), bei welcher die Zirkulation gleich vom Beginn der Beobachtung an darniederlag, sehen wir an dem mit × bezeichneten Tag ein Sinken des Maximaldrucks, des Q und des AF eintreten, während der diastolische Druck unverändert bleibt, somit ebenfalls wieder eine primäre Herzschwäche. Drei Tage ante mortem ereignet sich abermals ein Sturz des systolischen Drucks; diesmal folgt jedoch der diastolische; AF bleibt gleich, Q ebenfalls (wenigstens im Vergleich zum Wert vom Morgen vorher und zu den früheren Werten). Diesmal fallen somit beide Faktoren, Herzenergie und Widerstände; beide machen aber noch einmal den Versuch, sich wieder zu heben, wie uns das geringe Ansteigen von Maximaldruck und Q bei gleichbleibendem AF beweist.

In strikten Gegensatz zu den bisherigen Befunden stellt sich

nun der letzte der zu besprechenden Fälle. Es handelt sich um eine tödlich verlaufene, vom puerperalen Uterus ausgegangene Staphylokokkenbakteriämie, bei der allerdings die Endstadien aus äußeren Gründen nicht beobachtet werden konnten. Bei dieser Patientin stellten sich am 5. Beobachtungstag ziemlich plötzlich die

Kurve 5.

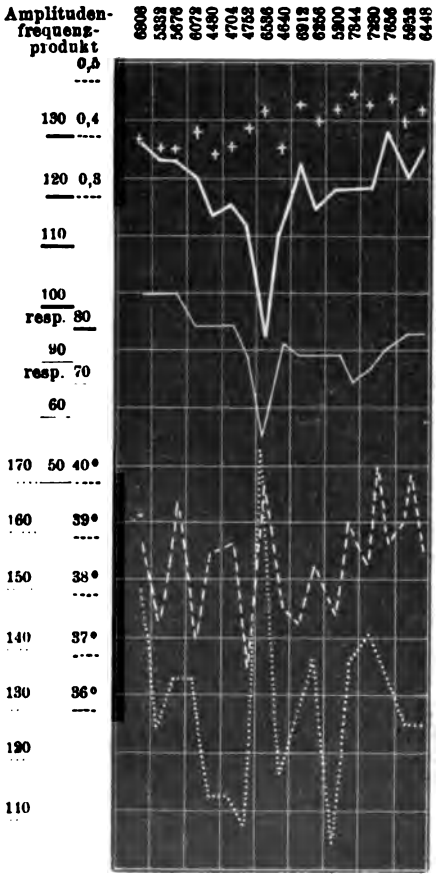


Erscheinungen bedenklicher Zirkulationsschwäche ein, die durch reichliche Gaben von Kampfer und Koffein glücklich zum Rückgang gebracht werden konnten. Wie uns die Kurve (Nr. 6) zur Evidenz dartut, handelte es sich um ein plötzliches Nachlassen des Vasomotorentonus; denn systolischer und diastolischer Druck sinken steil ab, während sich die Werte für Q und AF in entgegengesetzter Richtung bewegen. Die Besserung wird durch eine Erholung der Vasokonstriktoren herbeigeführt, indem alle Zahlen wieder ihre frühere Höhe erreichen.

Unsere Versuche bestätigen somit, daß, wenn die Voraussetzungen von v. Recklinghausen, Strasburger und Fellner richtig sind und wenn die Druckschwankungen in den Armarterien wirklich ein zuverlässiges Maß für die Druckschwankungen im Gesamtarteriensystem bilden, durch die modernen Blutdruckbestim-

mungen in der Tat ein genauerer Einblick in die Kreislaufsverhältnisse bei Infektionskrankheiten gewonnen werden kann; sie sprechen dafür, daß in der Mehrzahl der Fälle ein Versagen des Herzens mehr als eine Schwäche der Vasomotoren die Ursache der gefährlichen Zustände bildet.

Kurve 6.



Anm: Die Kurve für den diastol. Druck ist behufs Verkleinerung um 2 Striche hinaufgerückt worden, die Amplitude ist somit jeweilen um 20 cm zu niedrig.

VII.

Über die Form der Herzsilhouette bei den verschiedenen Klappenfehlern.

Von

Dr. Theo Groedel und **Dr. Franz Groedel**, Bad-Nauheim.

(Mit 7 Abbildungen.)

Bei der Untersuchung Herzkranker begegnet es uns nicht allzu selten, daß wir trotz deutlicher Symptome eines Klappenfehlers den Sitz der Affektion nicht sicher angeben können. Als Beispiele seien hier die Fälle genannt, in welchen wir an der Herzspitze sowohl, als auch über der Aorta ein systolisches Geräusch hören und, mangels sonstiger ausgesprochener physikalisch-diagnostischer Merkzeichen nicht imstande sind zu entscheiden, ob es sich um eine reine Mitralinsufficienz oder um Veränderungen am Ostium aortae handelt, oder um beides zugleich. Ein anderes uns sehr häufig vorkommendes Verhältnis ist folgendes: Ein für Insufficienz der Aortenklappen charakteristisches Geräusch im zweiten rechten Interkostalraum und am linken Sternalrand, an der Herzspitze zwei Geräusche. Es fragt sich nun, ist außer der Insuff. valv. sem. aortae und der Insuff. valv. mitral. auch noch eine Stenos. ostii venos. sin. vorhanden, oder ist das diastolische Geräusch an der Herzspitze nur als ein von der Aorta her fortgeleitetes zu betrachten.

Im folgenden wollen wir zeigen, wie es möglich ist, aus der Form der Herzsilhouette oft Aufklärung zu erlangen, resp. einen Schluß auf Sitz und Art des Klappenfehlers zu ziehen. Um Mißdeutungen vorzubeugen betonen wir gleich hier, daß die von uns auf dem letzten Naturforscher-Kongreß in Dresden kurz skizzierte Methode keineswegs die übrigen klinischen Untersuchungsmethoden ersetzen kann. Sie soll diese unterstützen, nur in zweifelhaften Fällen den Ausschlag geben.

Wir haben zu unseren Untersuchungen das orthodiagraphische Verfahren benutzt. Dasselbe hat gegenüber der Perkussion den Vorzug der größeren Objektivität, ganz abgesehen von den exakteren

physikalischen Grundlagen. Bei sorgfältigster Perkussion kann selbst der Geübteste nur das Herz grob umgrenzen; die bei dem orthodiagraphischen Verfahren feststellbaren kleinen Einkerbungen oder Vorbuchtungen am Schattenrande sind mit den verschiedensten Methoden der Perkussion nicht, oder wenigstens nicht mit der notwendigen Feinheit zu ermitteln. Außerdem bietet uns die Orthodiagraphie die Möglichkeit, während des Orthodiagraphierens die Pulsationen des Herzschattenrandes zu beobachten; nur auf diese Weise können wir feststellen, welche Herzteile jeweils randbildend sind.

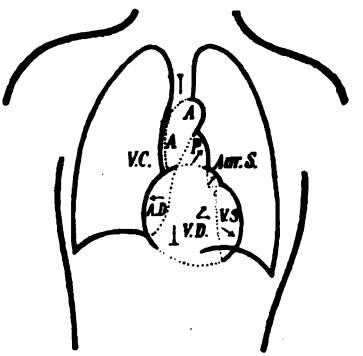
Betrachten wir zunächst die Verhältnisse beim normalen Herzen. Die zahlreichen Untersuchungen an Herzgesunden von Moritz, Dietlen und anderen haben ergeben, daß es nicht möglich ist, eine Normalform des Herzens aufzustellen. Die orthodiagraphische Silhouette, wie wir sie bei dorsoventraler Projektion erhalten, ist bogenförmig begrenzt, meist oval, zuweilen mehr elliptisch. Ebensowenig kann man betreffs der Herzlage ganz bestimmte Normen angeben. Jedoch können wir im wesentlichen je nach der Größe des Neigungswinkels (gebildet von der Längsachse des Herzens und der Mittellinie des Körpers) drei Grundformen unterscheiden: das steilgestellte, das schräggestellte und das quergelagerte Herz. Am häufigsten, wenigstens bei Untersuchung in vertikaler Körperhaltung, finden wir das schräggestellte Herz. Die Steilstellung sahen wir häufig in den Entwicklungsjahren und bei besonders großen mageren Personen. Dagegen dürfte die Querstellung stets die Folge von Hochstand des Zwerchfells (z. B. im Liegen, bei Meteorismus etc.), oder beim Altersherz der Ausdruck einer leichten Hypertrophie des linken Ventrikels sein.

Viel umstritten war die Frage, welche Teile des Herzens randbildend sind. Von den Bogen, welche die Herzsilhouette rechts begrenzen, wird der untere stets von dem rechten Vorhof, der obere für gewöhnlich von der Vena cava sup. gebildet. Auf der linken Seite entspricht der unterste Bogen dem linken Ventrikel, der oberste dem Arcus aortae. Zwischen diesen beiden erkennen wir fast regelmäßig zwei weitere Bogen, von denen der obere dunkler und stärker gewölbt, der untere heller und sehr flach ist. Ersterer wird von der A. pulmonalis gebildet, letzterer ist als linkes Herzohr anzusprechen. In Abbildung 1 bringen wir ein halbschematisches Orthodiagramm, in das wir zum besseren Verständnis die verschiedenen Herzabschnitte, soweit sie an der Bildung der Herzsilhouette beteiligt sind, eingezeichnet haben.

Die Entscheidung, welchen Herzteilen die einzelnen Randbogen

entsprechen, kann auf verschiedene Weise getroffen werden. Am Lebenden leistet die Beobachtung der verschiedenen Pulsationserscheinungen die besten Dienste. Die Ventrikel erkennen wir an den starken, kurzen und ausgiebigen Kontraktionen, denen gegenüber die zeitlich etwas vorangehenden der Vorhöfe als weiche, flatternde Pulsationen zu bezeichnen sind. Aorta und A. pulmonalis pulsieren entgegengesetzt wie Vorhof und Ventrikel. Dort wo also zwei verschiedene Herzteile im Schattenrand zusammenstoßen, sehen wir alternierende Pulsationen (Vorhof — Ventrikel) oder ausgesprochene Wagenbalkenbewegung (Pulmonalis — Vorhof). Stets können wir zwischen den pulsierenden, in Bewegung befindlichen Teilen einen ruhenden Punkt, die Grenze zwischen den beiden Herzabschnitten, erkennen.

Abb. 1. Normales Herz.



Während die bis jetzt geschilderten Verhältnisse des normalen Herzens von verschiedener Seite eingehend untersucht und dargelegt worden sind, existieren nur wenige Mitteilungen über entsprechende Beobachtungen am pathologischen Herzen.[1]) Speziell bei den Erkrankungen der Herzklappen hat man seither die Röntgenstrahlen nur zur Feststellung der Herzgröße benutzt. Zwar spricht auch der Röntgenologe von einem Aorten- und einem Mitralherz; hiermit bestätigt er jedoch nur die, auch in den älteren Lehrbüchern bekannte Tatsache, daß bei Aortenfehlern die Herzdämpfung nach links unten, bei Mitralfehlern nach rechts und links oben vergrößert ist.

Auch wir fanden bei Affektionen der Mitralis stets ein steilgestelltes, kugeliges Herz, bei denen der Aortenklappen ein quergelagertes Herz. Wir wenden uns zunächst zur Besprechung der letztgenannten Affektionen.

Abbildung 2 zeigt einen Fall von reiner Insufficienz der Aortenklappen. Wir finden eine beträchtliche Zunahme des Breitendurchmessers nach links, während die Höhe des Herzens unverändert ist. Das Herz in toto ist quergelagert. Wir können seine Form am besten als „liegende Eiform" bezeichnen, wobei der stumpfe Pol vom rechten Vorhof, der spitzere vom linken Ventrikel gebildet

1) Uns sind nur kurze Bemerkungen bekannt von: Kraus, Köhler, Santiard, Grummach und Moritz.

wird. Daß bei der Aorteninsufficienz der linke Ventrikel hochgradig dilatiert und hypertrophisch gefunden wird, ist ja bekannt. Es spricht also eine starke Vergrößerung des Herz-Breitendurchmessers nach links für eine Vergrößerung des linken Ventrikels. Der rechte Vorhofbogen ist meist ein wenig stärker vorgewölbt, der Pulmonalbogen mehr oder weniger stark ausgebuchtet. Der linke Vorhofbogen ist entweder gar nicht oder nur wenig sichtbar. Der Aortenbogen ist gewöhnlich mehr als normal vorgebuchtet. Den rechten Gefäßbogen finden wir meist stärker ausgeprägt; selbst bei Kindern tritt er deutlich hervor und pulsiert. Er wird hier

Abb. 2. Insuff. Aort.

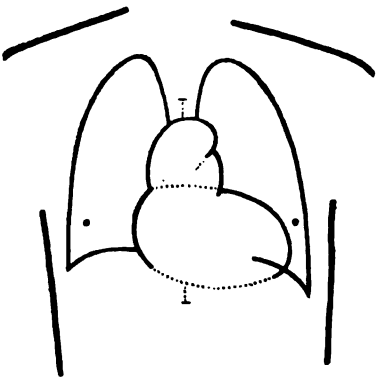
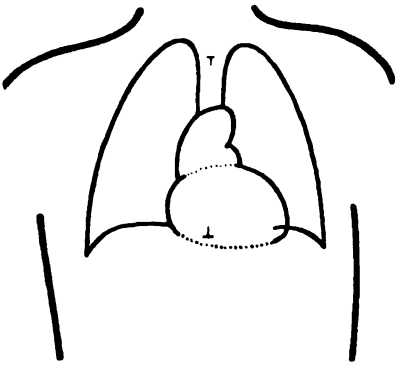


Abb. 3. Sten. Aort.



also nicht von der Vena cava sup., sondern von der Aorta gebildet. Es ist dies in erster Linie der Ausdruck der größeren Blutfüllung des Anfangsteils der Aorta als Folge einer Zunahme des Schlagvolumens, und braucht nicht in jedem Falle für eine anatomisch fixierte Dilatation derselben zu sprechen.

Eine reine Aortenstenose ist in Abbildung 3 wiedergegeben. Wir haben hier ganz ähnliche Veränderungen wie bei der Aorteninsufficienz, nur in geringerem Maße. Wir sehen, daß das Herz auch hier eine „liegende, aber mehr rundliche Eiform“ annimmt, ebenfalls eine Folge der Vergrößerung des Breitendurchmessers nach links. Es ist dies der Ausdruck der primären Hypertrophie des linken Ventrikels. War der Klappenfehler öfters dekompensiert und der linke Ventrikel hierdurch dilatiert, so kann die Verbreiterung auch eine beträchtliche sein.

Auch bei sklerotischen Aortenstenosen, ferner bei Sklerose im Anfangsteil der Aorta und beim Altersherz, also in allen Fällen, wo die Entleerung des linken Ventrikels erschwert ist, finden wir

die eben beschriebene Form. Ein bedeutender Unterschied der Herzform zwischen Insufficienz der Aortenklappen und Stenose des Aortenostiums läßt sich sonach nicht auffinden, auch nicht zwischen den genannten sklerotischen Affektionen oder bei ihrer Kombination. Wir konnten nur feststellen, daß die Verbreiterung bei der Aorteninsufficienz durchschnittlich einen höheren Grad erreicht, als bei den anderen Aortenaffektionen und daß bei diesen, wie schon erwähnt, die Eiform etwas mehr rundlich, bei der Aorteninsufficienz mehr gestreckt erscheint. Die Vorbuchtung des sog. Gefäßbogens (gebildet von der Ven. cav. sup. oder der Aort. asc.) finden wir nur bei der Aorteninsufficienz nicht bei der reinen Aortenstenose.

Die Erklärung des Zustandekommens der Form des Aortenherzens ist leicht zu finden. Durch die Schlußunfähigkeit der Aortenklappen fließt während der Diastole eine mehr oder weniger große Blutmenge in das linke Herz zurück. Der linke Ventrikel wird dilatiert. Er hat nun eine größere Blutmenge auszuwerfen, eine Mehrarbeit zu leisten, und wird daher hypertrophisch. Hat sich auf diese Weise das Herz den veränderten Verhältnissen akkommodiert, so bleiben die übrigen Herzhöhlen unbeeinflußt. Dagegen wird die Aorta ascendens gerade bei gut kompensierten Fällen infolge der größeren Füllung stärker hervortreten. Bei Verengerung des Aortenostiums wird der linke Ventrikel primär hypertrophisch, da die Überwindung des dem Blutstrom entgegenstehenden Hindernisses eine bedeutende Mehrarbeit erfordert. Auch bei dieser Klappenaffektion bleiben die übrigen Herzabschnitte unbeeinflußt, ebenso die Aorta, die ja eine verminderte, resp. nach der Akkommodation des Herzens unveränderte, Blutmenge erhält. Aus dem Gesagten ergibt sich auch, warum das Herz bei der Insufficienz im allgemeinen größer ist, als bei der Stenose.

Wir wenden uns nunmehr zur Besprechung der Erkrankungen der Mitralklappen. Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, haben wir bei reiner Mitralstenose ein verhältnismäßig kleines Herz vor uns. Die einzelnen Bogen zeigen keine Besonderheiten, mit Ausnahme des linken Ventrikel- und linken Vorhofbogens, von denen der erstere verkleinert, der letztere stark vergrößert erscheint. Wir erhalten so eine „stehende Eiform".

Die Entstehung dieser Form ist nicht schwer zu erklären. Durch die Verengerung des Mitralostiums wird der Übertritt des Blutes vom linken Vorhof zum linken Ventrikel erschwert. Das Blut staut sich im Vorhofe an. Dieser wird ausgedehnt und durch die zu leistende Mehrarbeit kompensatorisch hypertrophisch. Daher sehen

wir im Röntgenbilde den kräftig arbeitenden und vergrößerten linken Vorhof weit hinter dem Herzen hervortreten. Der linke Ventrikel erhält eine verminderte Blutmenge, seine Arbeitsleistung wird verringert und seine Muskulatur atrophiert. Bis zu einem gewissen Grade wird dies in der Verkleinerung des linken Ventrikelbogens zum Ausdruck kommen.

Ein ganz anderes Bild bietet die Insufficienz der Mitralklappen, die in Abbildung 5 dargestellt ist. Hier fällt uns vor allem die gleichmäßige Vergrößerung des Herzschattens in verschiedener Richtung auf. Während der rechte Gefäßbogen und der Aorten-

Abb. 4. Sten. Mitral.

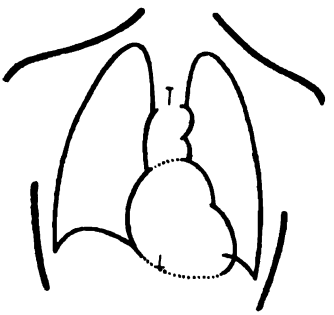
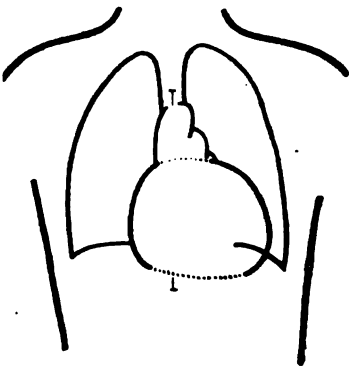


Abb. 5. Insuff. Mitral.



bogen normal sind, sehen wir den rechten Vorhofbogen stärker, den linken Ventrikelbogen weniger ausgebuchtet. Letzterer, das ist das Bemerkenswerteste, ist besonders nach oben, gegen die linke Achselhöhle hin vergrößert. Der Pulmonalbogen tritt ebenfalls stärker hervor. Vom linken Herzohr resp. Vorhof ist für gewöhnlich nichts zu sehen. Das Herz hat eine „Kugelform" angenommen.

Die Deutung der Herzform bei der Mitralinsufficienz ist wesentlich schwieriger als bei den übrigen Klappenaffektionen. Auch bei der Schlußunfähigkeit der Mitralklappen haben wir eine Stauungsdilatation des linken Vorhofs infolge vermehrter Füllung durch Rückfluß des Blutes, aber keine wesentliche Hypertrophie. Hier fällt die Mehrarbeit dem linken Ventrikel zu, der daher hypertrophiert. Wir erkennen dies in der Vergrößerung des linken Ventrikelbogens nach links hin. Nicht erklärt wird hierdurch jedoch die Vergrößerung dieses Bogens nach links oben, da wir ja auch bei den Affektionen der Aortenklappen eine Vergrößerung des linken Ventrikels haben, ohne dabei eine Ausdehnung der Herzkammer nach oben konstatieren zu können. Die Erklärung dieser

auffallenden Tatsache glauben wir folgendermaßen geben zu können. Da die Stauung im linken Vorhof den Rückfluß des Blutes aus der Lunge zum Herzen erschwert, tritt im gesamten Lungenkreislauf eine Stauung ein. Hierdurch wiederum wird die Arbeit des rechten Ventrikels erschwert, er wird primär hypertrophisch. Erst bei Eintritt einer Dekompensation wird er dilatiert.

Es bleibt nun die Frage zu lösen, woran wir die Vergrößerung des rechten Ventrikels erkennen. Wir haben für diesen in der Hauptsache zwei Ausdehnungsmöglichkeiten. Er kann sich im Breiten- oder im Höhendurchmesser vergrößern. Eine bedeutendere Ausdehnung in der Breite nach rechts und links, ist dem Verlauf der Muskelfasern nach nicht recht wahrscheinlich. Daß im besonderen die rechte Herzkammer jemals rechts randbildend werden kann, ist noch nicht bewiesen. Die so sehr häufig zu beobachtende Vorwölbung des rechten unteren Herzbogens ist unseres Erachtens nicht in diesem Sinne zu deuten. Wir möchten sie vielmehr auf die schon frühzeitig auftretende Stauung im rechten Vorhof, dessen Entleerung in die rechte Herzkammer erschwert ist, zurückführen. Bei einer Ausdehnung im Höhendurchmesser kommt die Größenzunahme nach unten nicht in Frage. Es bleibt sonach in der Hauptsache nur eine Möglichkeit übrig, eine Vergrößerung nach oben. Hierdurch aber kommt die eigenartige Form des Herzens bei Mitralinsufficienz zustande. Durch die Ausdehnung des rechten Ventrikels nach links oben, nach der linken Achselhöhle hin, wird der linke Ventrikelbogen in der geschilderten Weise gestaltet. Den Anteil der rechten Herzkammer am untersten linken Herzbogen zu ermitteln scheint uns unmöglich zu sein, da die Ventrikel gleichzeitig pulsieren. Zugleich finden wir in der Tatsache, daß bei der Mitralinsufficienz die Basis des rechten Herzens abnorm hoch steht, die Erklärung, warum wir im Gegensatz zur Mitralstenose den linken Vorhof nicht sehen. Es wird dieser teils nach hinten verdrängt, teils vom rechten Ventrikel überlagert. Wenn im Widerspruch mit diesen Ausführungen von vereinzelter Seite behauptet worden ist, daß gerade bei der Mitralinsufficienz der linke Vorhof vorgebuchtet und im Röntgenbilde sichtbar sei, so dürfte es sich in diesen Fällen um die viel häufigere Kombination der Mitralinsufficienz mit Stenose gehandelt haben. Ausgeschlossen erscheint uns auch nicht, daß die Pulmonalis, die ja gerade bei der Schlußunfähigkeit der Mitralklappen stärker gefüllt ist, als Vorhof angesehen wurde.

Auch in den, wie gerade gesagt, viel häufigeren Fällen von Kombination einer Insufficienz der Mitralis mit Stenose am linken

venösen Ostium können wir die oben aufgezählten Charakteristika der beiden Affektionen erkennen. Wir sehen dann wie in Abbildung 6 die Kugelform der Mitralinsufficienz, zugleich aber auch mehr oder weniger stark den sehr kräftig pulsierenden linken Vorhofbogen.

Dagegen erhalten wir beim Zusammentreffen eines Aortenfehlers mit einer Mitralaffektion eine ganz eigenartige Gestaltung des Herzschattens. Wir finden dann eine der Schwere der Erkrankung der Aortenklappen entsprechende Ausdehnung des linken Ventrikelbogens, je nach der Veränderung der Mitralklappen einen

Abb. 6. Insuff. et Sten. Mitral.

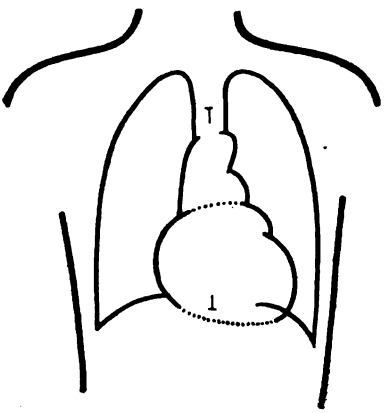
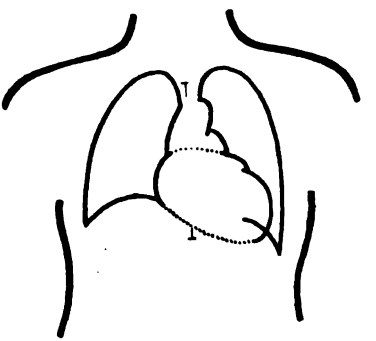


Abb. 7. Insuff. Aort. et Mitral.



stark pulsierenden linken Vorhofbogen und einen deutlich ausgeprägten Pulmonalbogen. Das Herz ist „birnenförmig" (vgl. Abbildung 7) und der linke Schattenrand ausgesprochen treppenförmig. Meist sieht man bei diesen Fällen die Vena cava inferior vom rechten Vorhof zur Leber hinziehen. Das Herz hat eine Schräglagerung von rechts oben nach links unten angenommen, der rechte Vorhof erscheint nach oben verlagert, die Spitze steht sehr tief.

Dieses Tiefertreten der Herzspitze konnten wir bei den unkomplizierten Aortenfehlern, für die es meist angegeben wird, nicht feststellen. Hier ist das Herz vollkommen horizontal, quer gelagert. Da aber die Spitze weit nach links rückt, fühlt man den Spitzenstoß infolge des Verlaufes der Interkostalräume von hinten oben nach vorne unten, in einem tieferen Interkostalraum als beim normalen Herzen, ohne daß somit die Spitze absolut tiefer steht.

Hiernach wenden wir uns zur Besprechung der Klappenerkrankungen des rechten Herzens. Die Affektionen der Pulmonalklappen sind so selten, daß es uns nicht angängig erscheint, nach unseren wenigen Beobachtungen jetzt schon Schlüsse zu ziehen. Da-

gegen hatten wir häufig Gelegenheit, Patienten mit sog. relativer Trikuspidalinsufficienz zu untersuchen. Bei diesen, meist mit anderen Klappenfehlern kombinierten Fällen sind die Befunde wenig einheitlich. Charakteristisch für sie ist die außerordentlich starke Vorbuchtung des rechten Vorhofbogens und das Verhalten der oberen Hohlvene. Man sieht nämlich vom rechten Vorhof aus einen breiten pulsierenden Streifen nach oben verlaufen, der sich etwa in Höhe des zweiten Interkostalraumes nach rechts außen verbreitert. Die Entscheidung, ob dieser Schatten durch die Aorta oder die Vena cava sup. (der obere nach rechts abbiegende Teil durch die Vena anonyma) gebildet wird, ist durch Beobachtung der Pulsationen leicht zu treffen.

Die Genauigkeit einer jeden klinischen Untersuchungsmethode kann natürlich nur durch die Kontrolle an der Leiche erwiesen werden. Wir waren daher auch bestrebt, wo nur immer möglich, den orthodiagraphischen Befund mit dem Sektionsergebnis zu vergleichen. Bis jetzt fanden wir unsere Schlußfolgerungen ausnahmslos bestätigt. Daß ein ganz genauer Vergleich zwischen dem Röntgenbefund am Lebenden und dem postmortal in mannigfacher Weise veränderten Herzen unmöglich ist, bedarf keiner besonderen Erwähnung. Speziell können wir wohl nie aus dem Sektionsbefund einen sicheren Rückschluß ziehen auf die Ausdehnung der einzelnen Herzabschnitte, besonders der Vorhöfe, während des Lebens. Für unsere Zwecke ist es ja aber auch nur wichtig zu konstatieren, welche Herzteile im einzelnen Falle randbildend waren, sowie unsere Diagnose betreffs des Sitzes und der Art der Klappenaffektion zu kontrollieren.

Zusammenfassend können wird folgendes sagen: Die Form der Herzsilhouette und die Konfiguration der Randbogen des Herzschattens sind bei den einzelnen Klappenfehlern oder bei Kombination mehrerer verschieden. Wir können daher durch die Beobachtung der Form des Herzschattens die Diagnose der Klappenerkrankung wesentlich fördern. In einzelnen Fällen kann das Verfahren sogar ausschlaggebend sein. So hatten wir wiederholt Gelegenheit gerade bei Patienten mit dem eingangs erwähnten klinischen Befund die Diagnose zu rektifizieren, resp. zu sichern. Von ganz besonderem Werte ist ferner die Kenntnis der verschiedenen Formen der Herzsilhouette für die Differentialdiagnose zwischen Klappenfehlern und Vitium cordis congenitum, für dessen verschiedene Arten wir auch bestimmte Formen des Orthodiagramms kennen. Von einer Besprechung derselben müssen wir jedoch absehen, da dies zu weit führen würde.

VIII.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg (Prof. Krehl).

Über Eventratio diaphragmatica.

Von

Privatdozent **Dr. Hans Arnsperger.**

(Mit Tafel I.)

Die Seltenheit des Krankeitsbildes an und für sich, und die Seltenheit der Diagnosenstellung in vivo berechtigt mich zur kurzen Mitteilung eines Falles von Eventratio diaphragmatica, welcher das Krankheitsbild vorzüglich illustriert. Es sind im ganzen bisher nur 11 sichere Fälle der Erkrankung bekannt geworden, und 2 weitere in der Litteratur niedergelegte Fälle wären noch, wie ich später auseinandersetzen werde, zuzurechnen, obwohl sie anders diagnostiziert wurden. Wenn wir dagegen die Zahl der beschriebenen Zwerchfellhernien betrachten, so sehen wir, daß Lacher 1880 schon 279 Fälle, Thoma 1882 293, und Großer 1899 433 Fälle zusammenstellen konnte.

Die Zahl der im Leben diagnostizierten Fälle von Zwerchfellhernie ist nicht größer wie 10. Bei Eventratio wurde die Diagnose anscheinend erst einmal gleich von Anfang an richtig gestellt (Döring), während die anderen Fälle z. T. erst nach anfänglichen Irrtümern richtig erkannt wurden (Widenmann, Glaser, Hirsch, Hildebrandt, Heß), z. T. erst auf dem Sektionstisch diagnostiziert wurden. Da ich den Fall, welchen Hirsch beschrieb, schon in unserer Klinik längere Zeit zu beobachten und auch mittels Röntgenstrahlen zu untersuchen Gelegenheit gehabt hatte, war mir der Symptomenkomplex und das Röntgenbild geläufig. Ich konnte die Erkrankung fast beim ersten Blick auf den Durchleuchtungsschirm erkennen, als mir die Patientin aus der Ambulanz der Klinik zugeführt wurde. Dort war der eigentümliche physikalisch diagnostische Befund bei der wegen Pleuritis der Klinik zugesandten Kranken aufgefallen.

Es handelt sich um ein 20jähr. Mädchen, welches tuberkulös belastet ist, mit 5 Jahren einmal Hirnentzündung, später Masern gehabt hat.

Seit dem Winter 1906/07 hatte sie öfter Herzklopfen bei geringen Anstrengungen, im Februar 1907 Husten ohne Auswurf, im April 1907 Stechen auf der linken Brustseite, welches in Anfällen, vorzugsweise kurz nach dem Essen auftritt. Der Arzt behandelte die Kranke wegen Pleuritis.

Zu diesen anamnestischen Angaben der Kranken ermittelten wir nachträglich, daß die Patientin im Frühjahr 1906 von einem Schuppen $2^1/_2$ m hoch herab auf einen Holzhaufen gefallen sei und gerade mit der linken Seite aufschlug. Sie trug keine Verletzungen davon, ging nach 1 Stunde wieder ihrer Arbeit nach, und spürte nur noch 14 Tage lang geringe Schmerzen in der linken Seite.

Der Befund bei der Aufnahme am 29. Mai 1907 war folgender:

Kräftig gebautes, gesund aussehendes Mädchen. Keine Zeichen von Dyspnoe, Cyanose u. dergl. Keine äußeren Zeichen einer Verletzung.

Thorax symmetrisch, bei der Atmung geringes Nachschleppen der linken Brusthälfte.

Perkussion: Linke Herzgrenze am linken Sternalrand; beim Liegen tritt das Herz noch weiter nach rechts. Rechte Herzgrenze rechte Parasternallinie. Obere Grenze III., untere VI. Rippe.

Lungen links vorne von der III. Rippe ab sonorer tympanitischer Schall; links hinten von der Mitte der Scapula abwärts sonorer Schall wechselnd mit Dämpfungsschall, außerordentlich wechselnder Befund bei der Untersuchung zu verschiedenen Zeiten.

Auskultation: Herztöne rein, am stärksten im Bereich der verlagerten Herzdämpfung. Im Bereiche des hellen Schalles links vorne und hinten unten ist kein Atemgeräusch hörbar, nur ab und zu metallische Geräusche, Gurren und Glucksen. Dieses Gurren ist besonders nach der Nahrungsaufnahme stark, und dann durch Schütteln auch ein Plätschergeräusch hervorzurufen. Über den übrigen Lungenpartien normales Vesikuläratmen. Im Bereiche des Abdomens ist kein pathologischer Befund nachzuweisen.

Der Befund bei der Röntgendurchleuchtung war folgender.

Der Herzschatten und Mediastinalschatten waren nach rechts gerückt, Herz in Mittelstellung. Rechtes Lungenfeld etwas dunkel. Der linke Brustraum wird durch eine schmale, stark bogenförmig verlaufende Linie, deren höchster Punkt in der Höhe der II. Rippe lag, geteilt in ein über dem Strich liegendes dunkleres Feld und ein ganz auffallend helles Feld, unter dem scharfen Bogen. Von den seitlichen Partien der scharfen Bogenlinie geht eine noch stärker gekrümmte kurze Bogenlinie nach abwärts der linken Thoraxwand zu. Bei tiefer Einatmung in aufrechter Körperhaltung steigt zuerst das rechte Zwerchfell nach abwärts, das linke Zwerchfell resp. die scharfe Bogenlinie im linken Brustraum macht zuerst je nach der Tiefe der Einatmung entweder einen ganz kleinen Ruck nach aufwärts, oder bleibt stehen und erst dann, aber noch völlig in der Phase der Inspiration steigt es auch in weniger ausgiebigem Maße nach abwärts. Bei der Phase der Exspiration gehen beide Zwerchfellschatten, resp. die Bogenlinie wieder nach oben.

Bei der liegenden Patientin macht die scharfe Bogenlinie bei der

Atmung gar keine Bewegung, wenn die Patientin Speise eingenommen hat, sonst sind die Bewegungen nur sehr gering.

Bei der Untersuchung mittels Quecksilbersonde zeigt es sich, daß die Sonde bis fast zur Nabelhöhe herabsinkt, der tiefste Punkt des Magens ist fast an normaler Stelle.

Bei Anfüllung des Magens mit Wismutgriesbrei (300 g mit 20 g Bismuth. subnitr.) sieht man im Stehen den dunklen Magenschatten ziemlich längsgestellt, etwa an der V. Rippe beginnend nach abwärts bis etwas oberhalb Nabelhöhe reichend. Über dem dunklen Wismutschatten ist noch eine Luftblase intensiv hell zu sehen und dann noch ein dunklerer Streifen darüber; erst dann kommt nach oben der scharfe Bogen.

Bei der Untersuchung im Liegen ist die Lage des Magens eine andere. Der dunkle Wismutschatten füllt die Kuppe des scharfen Bogens ganz aus, er hat Magenform, aber die Lage dieser Magenform ist derart, daß die kleine Kurvatur an der Stelle sich findet, wo die große Kurvatur beim Normalen zu suchen wäre und umgekehrt. Der Magen ist um seine Querachse heraufgeklappt und dementsprechend biegt sich der an normaler Stelle eintretende Ösophagus nach oben um und der Pylorus geht ganz links ab nach unten rechts sehend. Dabei ist nebenbei bemerkt am Übergang des Magens in den Pylorusteil ein Strich zu sehen, welcher nicht dunkel ist und so die wismutgefüllten Teile des Magens und Pylorus trennt. Es dürfte dies der in neuerer Zeit häufiger beschriebene Kontraktionsring der Magenmuskulatur sein, welcher zu einer völligen Trennung des Fundusteiles vom Pylorusteil führen kann. Der Magen befindet sich also in den Thorax verlagert; dabei sind vermutlich auch einige Darmpartien mitverlagert, die Zeichnung ist manchmal so, wie im normalen Abdomen.

Es fragt sich nun, ob der Magen oberhalb des Zwerchfells liegt oder unterhalb, d. h. ob er etwa durch eine Öffnung des Zwerchfells hindurchgetreten ist, oder ob er in einer Ausbuchtung des Zwerchfells gelegen ist.

Die Frage, handelt es sich um eine Hernia diaphragmatica, oder um eine Eventratio diaphragmatica, wäre zu entscheiden.

Daß nur diese Diagnosen in Betracht zu ziehen sind, ist nach dem Befund der Röntgendurchleuchtung nicht mehr weiter zu erörtern.

Andere Zustände wie Pneumothorax, Pleuritis, isolierte Dextrocardie sind kurzerhand auszuschließen.

Die Hernia diaphragmatica vera oder spuria ist dadurch charakterisiert, daß die Baucheingeweide durch das Zwerchfell hindurch, sei es durch die natürlichen Öffnungen, sei es durch kongenitale Defekte hindurch in die Brusthöhle treten.

Die Eventratio diaphragmatica ist der Zustand, daß das Zwerchfell ungewöhnlich gedehnt ist und dadurch dermaßen in die Höhe gedrängt ist, daß die darunter liegenden Baucheingeweide in dem Thorax liegen.

Können wir aus dem Befund eine Entscheidung treffen?

Ich glaube dies mit absoluter Sicherheit bejahen zu können.

Die scharfe bogenförmige Linie kann nichts anderes sein als das gedehnte in den Thorax vorgebuchtete Zwerchfell, denn die Linie bewegt sich beim Atmen gerade so, wie sich ein Zwerchfell bewegt, welches in seiner Exkursionsfähigkeit beschränkt ist.

Genau dieselbe verminderte und verspätete Zwerchfellkontraktion mit dem Mangel stärkerer Abflachung, wie sie sonst normal gegen Ende der Inspiration eintritt, beobachten wir bei dem durch pleuritische Adhäsionen fixierten Zwerchfell. Es existieren über die Zwerchfellbewegung in solchen Fällen noch ganz falsche Vorstellungen, doch soll darüber an anderer Stelle gesprochen werden.

Daß die bogenförmige Linie das Zwerchfell ist und nicht, wie von anderen angenommen wurde, die Magenkontur, dafür möchte ich folgende Beweise anführen.

Die Linie ist ganz unveränderlich in Verlauf und Form, nicht beeinflußbar durch Lagewechsel, durch Nahrungsaufnahme, durch Preßbewegungen u. dgl. Die Gestalt bleibt dieselbe, ob der Magen leer ist oder gefüllt oder gebläht. Ihr Verhalten bei der Atmung spricht, wie erwähnt, auch für die Annahme als Zwerchfell, nicht als Magengrenze. Am sichersten ist der Beweis aber aus dem Bilde zu führen, welches die Organe nach Wismutbreifüllung des Magens darstellt. Die Konturen des Magens sind dort so scharf ausgeprägt, die Linie aber ist getrennt von dem Wismutbreischatten durch eine schmale Zone. Die Magenkontur verläuft absolut nicht parallel der bogenförmigen Linie. Wenn die bogenförmige Linie Magenbegrenzung wäre, könnten wir uns nicht vorstellen, wie der Magen im Stehen aussieht, der Fundusteil bliebe im Stehen und Liegen absolut gleich, während Cardia und Pylorus ganz verschieden liegen beim stehenden und liegenden Menschen.

Oberhalb der scharfen bogenförmigen Linie sehen wir nichts von Bauchorganen, es scheint das Zwerchfell intakt zu sein.

Zu erklären wäre nur noch die weitere bogenförmige Linie, welche von dem äußeren $^1/_3$ des oberen Bogens ab nach unten an die seitliche Thoraxwand läuft.

Die Erklärung der Natur dieses Bogens war mir anfangs schwierig. Jedoch ergab sich aus der Beobachtung, daß diese zweite Linie sich ganz und gar genau so verhielt, wie die große bogenförmige Linie, sowohl bei der Atmung, als auch beim Lagewechsel, daß sie nur ein Schenkel des gedehnten Zwerchfells sein kann, welcher an der hinteren Wand inseriert und im Profil sich darstellt.

Es ist auch ganz gut möglich, daß wir es in unserem Fall mit einer partiellen Ausbuchtung des Zwerchfells zu tun haben und daß daher die Zweiteilung der bogenförmigen Linie kommt. Beobachtet wurde eine partielle Ausbuchtung der hinteren zwei Drittel der linken Zwerchfellhälfte von Tennant.

Wir stellen also die Diagnose Eventratio diaphragmatica.

Ich will, bevor ich auf einige Fragen eingehe, die noch zu besprechen wären, versuchen, die Literatur kritisch zu sichten, um auch auf Grund der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen zur erwähnten Diagnose Stellung zu nehmen.

Glaser stellt 10 Fälle zusammen, welche dieses Krankheitsbild aufweisen, nur 3 davon sind jedoch während des Lebens untersucht und erkannt worden.

Der Fall, durch den das Krankheitsbild von neuem ans Licht gezogen wurde, durch den die klinische Beobachtung derartiger Fälle angeregt wurde, ist der Fall von Hirsch, welcher von vielen Seiten nachuntersucht wurde und zur Kontroverse von Hildebrandt und Heß und auch Stauder gegen Hirsch geführt hat.

Hirsch faßte den Fall als Zwerchfellhernie auf, Hildebrandt und Heß dagegen erklärten das Krankheitsbild als Eventratio diaphragmatica.

Hirsch hat eigentlich selbst das Experiment angegeben, mit dem man nachweisen kann, daß in seinem Falle eher an eine Eventratio zu denken ist. Wir bekommen nämlich eine Hochdrängung des Zwerchfells und eine Verlagerung des Herzens nach rechts, wenn wir den Magen stark aufblähen und vom Abdomen aus in die Höhe drängen. Dann ist der Röntgenbefund in vermindertem Maßstabe genau derselbe, wie im Hirsch'schen Falle. Hildebrandt und Heß weisen vor allem darauf hin, daß die Druckverhältnisse im Magen beim Ablauf der Atmung genau dieselben sind, wie im normal gelegenen Magen, jedenfalls andere sein müßten, wenn der Magen in der Brusthöhle selbst läge, sie wiesen ferner daraufhin, daß unmöglich ein derartiger Wechsel im Inhalt der Hernie sich abspielen könne, wie er von ihnen beobachtet wurde, wenn die Abdominalorgane durch eine wohl nicht sehr große Öffnung des Zwerchfells hindurchgetreten wäre, und endlich betonen sie, daß die bogenförmige Linie sich immer gleich geblieben wäre, sowohl bei der Atmung, als bei der Magenaufblähung, als bei den Magenbewegungen, und daß sie dieselben Atembewegungen machte wie das normale Zwerchfell, nur in gehemmtem Maße.

Der springende Punkt liegt auch hier meines Erachtens an

der Deutung der bogenförmigen Linie. Ich hatte, als ich den Patienten vor einer Reihe von Jahren Gelegenheit hatte zu untersuchen, den Verdacht, daß es sich um eine Eventratio handelte, doch entzog sich der Patient der Beobachtung, bevor ich den Beweis für meine Annahme zweifellos erbringen konnte. Die Platten, welche ich damals aufgenommen hatte, schienen mir nicht völlig zu genügen. Im Vergleich mit den Bildern des neueren Falles aber kann ich dieselben als Beweis benutzen, denn sie zeigen dieselbe bogenförmige Linie wie dessen Bilder. Überhaupt war der Befund fast genau derselbe.

Der letzte Beweis ist ja freilich nicht erbracht und neuerdings tauchen wieder Zweifel auf, denen Winternitz vor kurzem Ausdruck gab (s. Münch. med. W. 1907 Nr. 31 p. 1554). In einem anderen Falle wurde aber sowohl zuerst die Autopsie in vivo, als auch 1 Jahr später die Obduktion gemacht, und deshalb ist dieser Fall besonders interessant. Auch dieser Fall wurde zuerst als Zwerchfellhernie aufgefaßt und von Widenmann als solche beschrieben, aber dann von Glaser richtig gedeutet und eingehend untersucht.

Der physikalische Befund war auch hier derselbe wie bei unserem Falle, die Röntgenuntersuchung ergab allerdings keinen sicheren Befund.

Ehe ich zu dem Ergebnis der Autopsie in vivo und in mortuo im Glaser'schen und in dem noch zu besprechenden Döring'schen Falle eingehe, sollen nur noch die weiteren in der Literatur niedergelegten diagnostizierten Fälle von Eventratio diaphragmatica erörtert werden.

Die älteren Fälle sind alle nur auf dem Sektionstisch diagnostiziert, z. T. sind es Neugeborene, welche den Befund darboten, z. T. auch Erwachsene. Besonders einen Fall, den Thoma beschreibt, möchte ich hervorheben. Denn das Bild, welches Thoma von dem Situs der Organe gibt, entspricht vollständig dem Bild, welches wir uns in unserem Falle nach der Röntgenuntersuchung von dem Situs der Organe bei der liegenden Patientin machen.

Einen typischen Fall von Eventratio diaphragmatica beschreibt Kienböck unter dem Titel Zwerchfellhernie. Er hält die bogenförmige Linie, welche sich bei der Atmung genau so verhält wie in unserem Falle, auch für die Magenwand. Er wagt es nicht, eine Entscheidung zwischen Zwerchfellhernie und Eventratio zu machen und hält das auch in dem Fall von Hirsch für unmöglich.

Zweifelhaft ist der Fall, den Struppler beschreibt, aber eigentlich nur durch die Röntgenuntersuchung.

Der physikalische Befund entspricht genau dem in unserem und den eben erwähnten Fällen und die mitgeteilten Röntgenaufnahmen würden die Diagnose Eventratio diaphragmatica noch ganz besonders stützen.

Struppler teilt aber Rieder's Durchleuchtungsbefunde mit, die besagen, daß die scharfe Linie bisweilen gefehlt habe oder nur angedeutet gewesen sei. Ferner meint Struppler bei Auslösung von Würgbewegungen durch den Magenschlauch gesehen zu haben, daß das linke Zwerchfell von unten und seitlich her gegen die Flüssigkeit des im Thorax gelegenen Magens anpreßte. Es ist aber auffallend, daß in den gut gelungenen Aufnahmen das linke Zwerchfell nicht deutlich, während die dünne Magenwand so scharf zu sehen sein soll. Daß die Gastrodiaphanie keine Resultate gab, ist klar, wir brauchen nicht etwa Überlagerung durch Lunge anzunehmen, die Thoraxwand allein genügt, um das Licht der Einhorn'schen Lampe nicht mehr nach außen dringen zu lassen. Ich stehe also gar nicht an, auch den Struppler'schen Fall als Eventratio diaphragmatica anzusehen. Auch einen von Herz beschriebenen Fall von Zwerchfellhernie möchte ich unserem Krankheitsbild zurechnen.

Die Fälle von Glaser und Döring haben deshalb noch so ganz besonderes Interesse, weil sie auch per autopsiam untersucht werden konnten. Da konzentriert sich das Interesse natürlich auf den Zustand und das Verhalten des Zwerchfells.

Thoma beschreibt das Zwerchfell als im wesentlichen bindegewebigen Sack, welcher oben von Pleura parietalis, unten von Peritoneum parietale vollständig bekleidet ist. „Das Zwerchfell besteht aus sehr langgezogenen, sehnig glänzenden Fasern, die zwar meist nur eine schleierähnlich durchbrochene Membran bilden, aber doch ein außerordentlich festes Gefüge besitzen. Nach hinten und nach beiden Seiten zu geht diese mittlere Membran über in die muskulösen Platten des Zwerchfells, an ihrem vorderen Rande jedoch finden sich nur sehr wenige Muskelfasern. Ihr Ansatz an den Rippenbogen ist fast durchaus von der Beschaffenheit derben sehnigen Bindegewebes."

Glaser teilt folgenden Befund der Obduktion seines Falles mit. „Die linke Zwerchfellhälfte war von häutiger Beschaffenheit, so daß die unter ihr liegenden Darmschlingen völlig durchschienen und eine so starke Schlaffheit des Diaphragmas war vorhanden, daß es sich jeder unter demselben liegenden Unebenheit der Organe völlig anpaßte." Mikroskopisch zeigte sich, „daß an Stelle

der makroskopisch scheinbar vorhandenen Muskelfasern sich parallele Stränge von runden Fettzellen finden, die ungefähr die Breite von Muskelfasern annehmen. Es wurde eine myogene Muskelatrophie mit lipomatöser Pseudohypertrophie angenommen.

Auch Döring beschreibt das linke Zwerchfell als großen häutigen Sack. Die glänzenden derben Bindegewebszüge waren von Pleura und Peritoneum überzogen. Nach den Ansatzstellen des Diaphragmas waren deutlich Muskelbündel eingelagert. Auch mikroskopisch wurde dieser Befund bestätigt und zwar fanden sich Reste von Muskelfasern noch etwa bis zu $^2/_3$ der Höhe der Zwerchfellausbuchtung.

Die Nebenbefunde sind in diesem Falle von besonderer Wichtigkeit. Es fand sich ein überzähliger Lappen der linken Lunge.

Besonders in Fällen von Hernia diaphragmatica begegnen wir häufiger noch nebenbei vorkommenden Mißbildungen. In dem Thoma'schen Fall von Eventratio werden multiple Bruchanlagen, Verlagerungen des Duodenums und Rektums als ebensolche kongenitale Mißbildungen erwähnt. Diese Befunde sind deshalb wichtig, weil sie für die Annahme der kongenitalen Anlage der Zwerchfellveränderung erweitert werden. Für die kongenitale Entstehung spricht ferner noch, daß in keinem der Fälle erheblichere Deformation der linken Thoraxhälfte beobachtet wurde, was beim Entstehen der Veränderung während des späteren Lebens sicher in den meisten Fällen hätte eintreten müssen.

Das Fehlen von Kompressionserscheinungen im linken Lungenunterlappen spricht auch für die kongenitale Anlage. Als Beweis für diese wird endlich noch angesehen, daß die Veränderung nur links vorkommt.

Die Annahme, daß die Leber gewissermaßen einen Schutz der rechten Zwerchfellhälfte darstellt würde eher gegen eine kongenitale Anlage sprechen. Denn im Fötalleben ist der linke Leberlappen fast so voluminös als der rechte und schrumpft erst gegen Ende des Fötallebens etwas. Immerhin kann die Ausbuchtung des Zwerchfells eventuell noch in dieser Zeit erfolgen. Zudem ist nachgewiesen, daß alle angeborenen Zwerchfellmißbildungen vorzugsweise das linke Zwerchfell betreffen.

Auch das häufige Fehlen aller Symptome wäre für die Annahme einer sehr frühzeitigen Entstehung zu verwerten. Daß die Veränderung angeboren sein kann, das beweist das Vorkommen der Mißbildung bei drei Neugeborenen.

Andererseits finden wir in der Anamnese mehrerer Fälle

Traumen erwähnt. Struppler's Kranker bekam seine Beschwerden im direkten Anschluß an einen Sturz auf die linke Brustseite. Kienböck's Patient hatte nach einem Fall 4 Wochen Schmerzen beim Atmen und bei Bewegungen, und auch später öfter kolikartige Schmerzen, welche als Nierenkolik aufgefaßt wurden.

In unserem Falle war auch ein Trauma, und zwar Sturz auf die linke Seite vorausgegangen, und dann traten erst Beschwerden auf.

Trotz dieser Tatsachen, welche für die traumatische Entstehung des Leidens sprechen, muß die Theorie von der kongenitalen Entstehung des Leidens als begründeter angesehen werden.

Es ist kaum zu verstehen, wie sich durch das Trauma eine derartige Atrophie der Zwerchfellmuskulatur ausbilden kann.

Daß aber bei einem derartig veränderten Zwerchfell ein Trauma Beschwerden aller Art auslösen kann, ist gut denkbar.

Die Symptome bestehen meist in Atemnot oder in Herzklopfen, in Schmerzen, Druck oder Völlegefühl in der linken Brustseite besonders nach der Nahrungsaufnahme, Beklemmungen, Magenstörungen, Erbrechen, Regurgitieren von Speisen, Hämatemesis, Obstipation. Einige dieser Symptome wurden in den entsprechenden Fällen als Incarcerationserscheinungen angesprochen. Daß diese Erscheinungen aber nicht durch Incarceration bedingt sein müssen, das beweist der Fall Widenmann-Glaser. In diesem Fall wurde wegen vermutlicher Einklemmungserscheinungen, Erbrechen u. dgl. operiert und der Befund einer Eventratio erhoben.

Ich möchte deshalb auch den Rat von Kienböck, man solle in allen Fällen, wo man Zwerchfellhernien diagnostiziert, in anfallfreier Zeit operieren, nicht unterschreiben, oder ihn dahin modifizieren, daß man nur unzweifelhafte Fälle von Zwerchfellhernie operieren soll; solche aber, bei denen der beschriebene Symptomenkomplex und der beschriebene Befund der Eventratio diaphragmatica nachgewiesen wird, natürlich in Ruhe lassen.

Therapeutisch ist in diesen Fällen nichts zu tun, nur prophylaktisch. Man muß den Kranken vor schwerer Anstrengung, vor Traumen schützen und ferner die Nahrungsaufnahme so einrichten, daß sie dem Kranken keine Beschwerden macht.

Daß die Prognose des Leidens keine schlechte ist, das ersieht man aus der Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle.

Es sind darunter 3 Neugeborene, 2 junge Mädchen und 9 erwachsene z. T. alte Männer. Trotzdem hat die Mitteilung derartiger Fälle nicht nur rein wissenschaftliches Interesse, sondern auch praktisches.

Eine Anzahl der Kranken sind längere Zeit unter falscher Diagnose diagnostischen Eingriffen (Probepunktion) oder gar therapeutischen Eingriffen (Operation) unterzogen worden, ehe die richtige Diagnose gestellt und damit die richtige Behandlung eingeleitet werden konnte. Die Mahnung Hirsch's bei allen Fällen isolierter Dextrocardie an diese Krankheitsform zu denken, ist jedenfalls sehr berechtigt, und es läßt sich leicht voraussagen, daß die Zahl der richtig erkannten Fälle rasch zunehmen wird.

Literatur.

Ältere Literatur bei Glaser.
Glaser, Deutsches Archiv für klin. Medizin Bd. 78 1903.
Doering, Deutsches Archiv für klin. Medizin Bd. 72 1902.
Struppler, Deutsches Archiv für klin. Medizin Bd. 70 1901.
Kienböck, Zeitschrift für klin. Medizin Bd. 62 1907 p. 321.
Stauder, Münch. med. Wochenschr. Nr. 51 1905 p. 2514.
Herz, Münch. med. Wochenschr. 1905 p. 1925.

Erklärung der Figuren auf Tafel I.

Figur I. Thoraxaufnahme im Stehen in dorsoventraler Richtung.
Figur II. Thoraxaufnahme im Liegen in dorsoventraler Richtung nach Einnahme von Wismutbrei.

IX.

Aus der II. med. Klinik zu München.
Direktor: Prof. Dr. Friedrich Müller.

Zur Kenntnis des carcinomatösen Mageninhaltes.

Von

H. Fischer.

Das Problem der chemischen Vorgänge bei Magencarcinom beschäftigt die Kliniker schon lange.

Golding Bird[1]) machte bereits im Jahre 1842 auf die Abnahme der freien Salzsäure bei Magencarcinom aufmerksam, ohne damit weitere Aufmerksamkeit zu erregen. v. d. Velden[2]) stellte dann an einem größeren Beobachtungsmaterial mit neuen Methoden seine Untersuchungen an. Er stellte fest, daß bei Magencarcinom sehr häufig die freie Salzsäure fehlt, daß aber dieses Symptom nicht pathognomonisch für diese Erkrankung ist.

Seitdem hat sich eine Reihe von Forschern um die Aufklärung der Chemie des carcinomatösen Mageninhaltes bemüht. Honigmann und v. Noorden[3]) stellten den bis dahin unklar gebliebenen Begriff der „freien Säure" fest. Gleichzeitig machten sie darauf aufmerksam, daß bei Magencarcinom häufig nicht allein die freie Salzsäure fehlt, sondern daß sogar ein Salzsäuredefizit besteht, mit anderen Worten, man muß, um Reaktion auf freie Säure zu erlangen, erst noch eine gewisse Menge Salzsäure hinzufügen. Bis dahin glaubte man allgemein, daß bei Magencarcinom eine verminderte Salzsäuresekretion bestünde. Reißner[4]) machte zuerst darauf aufmerksam, daß diese Annahme irrig ist. In einer Reihe von Carcinomfällen stellte er fest, daß der Gesamtchlorgehalt ab-

1) Lond. med. Gaz. Vol. 28 p. 571.

2) Deutsches Arch. für klin. Medizin 23 u. 25.

3) Zeitschrift für klinische Medizin Bd. XIII p. 87.

4) Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1901 und Zeitschrift für klinische Medizin 44 p. 71.

solut nicht verringert ist. Er glaubt, daß die ulcerierte Oberfläche des Magencarcinoms Alkalien abscheidet, die die Salzsäure neutralisieren.

Emerson[1]), der unabhängig von Reißner in der Baseler Klinik gleichfalls festgestellt hat, daß der Gesamtchlorgehalt nicht verringert ist, widerlegte die Erklärung Reißner's mit dem Hinweis, daß, wenn die Salzsäure durch Alkalien neutralisiert würde, die Reaktion des Mageninhaltes neutral sein müßte. Dies ist aber meistens nicht der Fall. Man findet im Gegenteil oft sehr hohe Zahlen für die Gesamtacidität. Emerson verlangt für die Erklärung des Fehlens der freien Salzsäure die Anwesenheit von Körpern, deren Salze auf Lackmus sauer reagieren. Als solche kommen z. B. in Betracht: Mononatriumphosphat, Peptone, Aminosäuren und Albumin. Auf die salzsäurebindende Kraft des Albumins hatten schon v. d. Velden, Cahn und Mering, sowie Moritz[2]) aufmerksam gemacht. Das Salzsäurebindungsvermögen der Aminosäuren war zuerst von Salkowski[3]) und Klemperer[4]) betont worden; Klemperer hatte versucht, die Anwesenheit von Ptomaïnen im carcinomatösen Magensaft wahrscheinlich zu machen.

Auf Veranlassung von Friedrich Müller nahm nun Emerson die Untersuchung der chemischen Vorgänge bei Magencarcinom auf. Ersterer vermutete, daß im Carcinom autolytische Vorgänge stattfänden, daß das autolytische Ferment alsdann in den Mageninhalt übertrete und dort seine Tätigkeit entfalten könnte. Da nun bei der Autolyse Körper mit basischen Eigenschaften entstehen, so war dies auch hier wahrscheinlich.

Emerson ließ auf 80° erhitztes und nicht erhitztes Carcinomgewebe auf Verdauungsgemische einwirken. In den mit nicht erhitzten Carcinomgewebe versetzten Portionen gingen die Verdauungsvorgänge sehr viel weiter; daraus wurde der Schluß gezogen, daß im Carcinomgewebe ein Ferment vorhanden sei. Dieses Ferment vermag nun Eiweiß zu verdauen und es in Produkte umzuwandeln, die weit über die Albumosenstufe hinausgehen.

Emerson beschränkte sich bei seinen Untersuchungen auf Fällungen mit Zinksulfat und Phosphorwolframsäure. Er fand, daß bei Carcinom, im Gegensatz zur normalen peptischen Verdauung der Stickstoffgehalt des Phosphorwolframsäureniederschlages stieg.

1) Deutsches Arch. für klinische Medizin Bd. 72.
2) Deutsches Arch. für klinische Medizin Bd. 44.
3) Virchow's Archiv 122 p. 235.
4) Zeitschr. für klin. Medizin 14 p. 163.

Da durch Phosphorwolframsäure in der angewandten Konzentration nur die basischen Körper gefällt werden, so lag die Vermutung nahe, daß bei Magencarcinom basische Körper entstehen, die sehr wohl das Salzsäuredefizit erklären konnten.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Müller habe ich die weitere Untersuchung der chemischen Verhältnisse bei Magencarcinom übernommen.

Da sich seit dem Erscheinen der Emerson'schen Arbeit die Ansichten über die peptische Verdauung und über die Konstitution des Eiweißes geklärt haben, so ist es angezeigt, zunächst einen kurzen Überblick über den Stand dieser Fragen, soweit dies hier in Betracht kommt, zu geben. Damals galt als bewiesen, daß die protrahierte peptische Verdauung bis zu den einfachsten Spaltungsprodukten fortschreitet, daß Mono- und Diaminosäuren entstehen. Lubawin[1]), Möhlenfeld[2]), Lawrow[3]) Langstein[4]) haben diese einfasten Spaltungsprodukte nachgewiesen. Sie haben jedoch mit Extrakten der Magenschleimhaut gearbeitet, die neben dem Pepsin noch autolytische Fermente enthält.

In Betracht kommen nur die Autoren, die mit Pawlow'schen Hundemagensaft gearbeitet haben. Dieses sind Salaskin[5]) und seine Mitarbeiter. Diese Autoren haben mit kristallisiertem Hämoglobin gearbeitet. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß dieses noch die Blutfermente enthalten hat. Die Arbeitsmethode erscheint auch sonst nicht einwandsfrei; den in Aussicht gestellten Nachweis der Diaminosäuren habe ich bis jetzt in der Literatur nicht finden können. Weiterhin hat Lawrow[6]) über die Produkte der peptischen Verdauung gearbeitet. Diese Arbeit erscheint einwandsfrei. Auffallend ist jedoch, daß, obwohl Monoaminosäuren (Leucin, ehe die Fischer'sche Estermethode angewandt war) nachgewiesen waren, es nicht gelang, Diaminosäuren, für die wir doch viel exakterer arbeitende Methoden besitzen, nachzuweisen.

Bei den Untersuchungen mit Magensaft sind auch die jüngst veröffentlichten Versuche der Pawlow'schen Schule zu berück-

---

1) Hoppe-Seiler's med. chem. Untersuchungen 1871 p. 463.

2) Pflüger's Archiv 5, 381.

3) Zeitschr. für physiolog. Chemie 26, 513; 33, 312.

4) Hofmeister's Beiträge I p. 507, II p. 229.

5) Zeitschr. f. physiolog. Chemie **38**, 571, **32**, 572, **38**, 567; Zentralbl. für Physiologie **15**, 249.

6) Zeitschr. f. physiol. Chemie **43**, 452.

sichtigen [1]), die einen relativ sehr leicht eintretenden Rücktritt von Pankreassaft in den Magen beobachten.

Anderen Autoren ist es dagegen bei protrahierter peptischer Verdauung nicht gelungen, Aminosäuren nachzuweisen. Abderhalden und Rostoski [2]) haben Edestin mit Hundemagensaft verdaut, in dem zuletzt angeführten Versuche durch 56 Tage. Sie fanden keine Aminosäuren, erwähnen aber zum Schluß, daß Tyrosin in geringer Menge aufgefunden worden sei, wofür jedoch kein Beweis geliefert wurde. Zurzeit erscheint daher die Frage, ob bei protrahierter peptischer Verdauung Monoaminosäuren auftreten, noch nicht geklärt. Diaminosäuren sind überhaupt noch nicht aufgefunden worden; es steht fest, daß die aufgefundenen Mengen von Monoaminosäuren in keinem Verhältnis zu dem angewandten Ausgangsmaterial stehen.

Auch die Eiweißchemie hat seit dem Erscheinen der Emerson'schen Arbeit große Fortschritte gemacht. Es gelang bekanntlich Emil Fischer, die Aminosäuren, die Baustoffe des Eiweißes, anhydridartig miteinander zu verketten, derart, daß Wasseraustritt zwischen Carboxylgruppe der einen Aminosäure und Amidogruppe der anderen stattfindet. Das einfachste Beispiel ist das Glycyl-Glycin [3]) $CH_2NH_2CONHCH_2COOH$. Derartige Körper nennt er Peptide. Diese Art von Verkettungen wurde von Fischer systematisch weitergeführt und es gelang schließlich bis zu 18 Aminosäuren hintereinander zu schalten. Solche hochmolekulare Peptide sind den natürlichen Albumosen und Peptonen schon sehr ähnlich. Sie kristallisieren nicht mehr, werden durch Ammoniak und Zinksulfat gefällt, geben die Biuretreaktion usw.

Die Kette der Beweisführung von dem Vorkommen dieser anhydridartigen Verbindungen im Eiweiß wurde aber dadurch zwingend geschlossen, daß es Fischer gelang [4]), die bis dahin nur im Reagensglas synthetisch dargestellten Peptide auch aus Eiweiß durch Abbau darzustellen. Fischer selbst wies darauf hin [5]), daß diese amidartige Verbindung wohl nicht die einzige im Eiweiß vorkommende ist. Im wesentlichen aber besteht es aus Ketten von anhydridartig vereinigten Aminosäuren.

---

1) Pflüger's Archiv 121 p. 13.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie 44 p. 274.

3) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 34, 2864.

4) Chemiker Zeitung 1902 p. 939, Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. 39 p. 752 2315, Bd. 40 p. 3544.

5) Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. 39, 530.

Die zu lösende Frage war nun, ob im carcinomatösen Magensaft Produkte der hydrolytischen Eiweißspaltung vorhanden sind, deren Anwesenheit imstande wäre, die Besonderheiten des carcinomatösen Mageninhalts zu erklären. Auf die Isolierung von Peptiden, welche dabei ja auch eine Rolle spielen können, wurde zunächst verzichtet.

Als Ausgangsmaterial dienten mir zwei Töpfe carcinomatösen Mageninhalts, der durch tägliche Ausspülungen von einem Patienten mit Magencarcinom gesammelt war, und, mit Toluol versetzt, über ein Jahr lang bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hatte. Von vornherein wurde das Hauptaugenmerk auf die Gewinnung der Diaminosäuren gerichtet, da diese bis jetzt bei normaler protrahierter peptischer Verdauung noch nicht gefunden worden sind, während für die Monoaminosäuren die Frage des Auftretens noch nicht entschieden ist. Besonders aber konnte aus praktischen Gründen auf die Gewinnung der Monoaminosäuren kaum Gewicht gelegt werden, da meine Versuche ergaben, daß die Anwesenheit der Kohlehydrate bei Anwendung der älteren Methoden den Erfolg verhindert, während die Fischer'sche Estermethode wegen der geringen in Betracht kommenden Mengen nicht in Anwendung kommen konnte; außerdem ist hierbei, wenn man die Gegenwart von Wasser nicht vollkommen ausschließt, doch immer die Gefahr einer sekundären Aufspaltung vorhanden.

Zuerst wurde ein Topf carcinomatösen Mageninhalts, der vom 26. November 1905 bis 1. März 1907 bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hatte, in Arbeit genommen. In der gesamten Menge des Mageninhalts waren 6,9 g Stickstoff, davon 0,7 g in Form von Ammoniak, also im ganzen 6,2 g Stickstoff in organischer Bindung.

Zur Befreiung von Albumosen und Peptonen wurde die von Kutscher[1]) angegebene Tanninmethode angewendet. Es gelang jedoch nicht, auf diese Art Albumosen und Peptone in befriedigender Weise abzutrennen; deshalb wurde später auf jegliche vorherige Fällung verzichtet, besonders auch, da die Kohlehydrate, die ohnehin nicht entfernt werden konnten, der Arbeit am hinderlichsten waren. Nach Entfernung von Tannin, Baryt und Blei war noch eine 4,3 g Stickstoff entsprechende Menge organischer Substanz vorhanden, worauf die Flüssigkeit auf 5 % Schwefelsäure gebracht wurde. Nun wurde mit konzentrierter Phosphorwolframsäurelösung erschöpfend gefällt, d. h. so lange, bis weiterer Zusatz von Phosphorwolframsäure erst nach einiger Zeit noch einen Niederschlag gab. Die Fällung wurde nach 24stündigem Stehen scharf abgesaugt, bei hohem Druck abgepreßt, der Preßkuchen mit 25 %iger

1) Zentralbl. f. Physiologie 1905 Nr. 15.

Schwefelsäure zerrieben und wieder abgepreßt. Die vereinigten Flüssigkeiten wurden mit Baryt von Phosphorwolframsäure und Schwefelsäure befreit, der überschüssige Baryt quantitativ gefällt und im Vakuum bei 28° C eingedampft. Der Rückstand entsprach noch 1,8 g Stickstoff. Hervorgehoben sei noch, daß stets prinzipiell im Vakuum eingedampft wurde, im allgemeinen bei 28—30° C; selten stieg die Temperatur bis 35° C, darüber hinaus jedoch nie. Das Vakuum entsprach 9—15 mm Quecksilbersäule; auch wurden alle sonstigen Operationen so vorgenommen, daß die Temperatur nie über 35° C stieg.

Bei dem Einengen schieden sich bald Kristalle aus, die durch die Reaktionen, Schwerlöslichkeit in Wasser und Kristallform sich als Tyrosin erwiesen. Auf dem Platinblech erhitzt, blieb kein Rückstand. Die Kristalle betrugen 0,3 g. Beim weiteren Einengen konnten noch 1,5 g Rohleucin isoliert werden. Dieses wurde identifiziert durch Überführung in die Benzol-Sulfoverbindung, die den von E. Fischer[1]) angegebenen Schmelzpunkt von 120° zeigte. Aus dem restierenden Sirup, der alkalische Kupferlösung sehr energisch reduzierte, gelang es trotz vieler vergeblicher Versuche nicht, noch kristallisierende Körper zu isolieren. Die Einzelheiten der mühevollen Untersuchung können hier füglich übergangen werden.

Der Phosphorwolframsäureniederschlag wurde nun in der üblichen Weise mit Baryt zerlegt und der überschüssige Baryt durch Schwefelsäure gefällt. Die Stickstoffbestimmung ergab 2,2 g N. Die weitere Verarbeitung erfolgte nach den von Kossel und Kutscher[2]) angegebenen Methoden unter Benutzung der später angebrachten Modifikationen. Die Histidinfraktion gab Diazoreaktion[3]), die, da die Anwesenheit von Tyrosin durch den negativen Ausfall der Millon'schen Reaktion auszuschließen war, nur auf Histidin zu beziehen war; die Biuretreaktion war stark positiv. Histidinpikrolonat zu isolieren gelang nicht und ich glaube daher, daß kein freies Histidin vorhanden war, sondern histidinhaltige Peptide, die anscheinend teilweise als Silbersalze in neutraler Lösung gefällt werden, wenigstens erhielt ich auch bei normaler Magenverdauung stets eine Histidinfraktion, die die Diazo- und Biuretreaktion sehr intensiv gab und deren Säurelösung links drehte, während Histidin in saurer Lösung rechts dreht.

Die Argininfraktion, die ebenfalls intensive Diazo- und Biuretreaktion gab, enthielt 0,074 g Stickstoff. Mit Pikrolonsäure konnten daraus Kristalle vom Schmelzpunkt 231° isoliert werden. Zur Elementaranalyse reichte die Menge nicht aus. Wahrscheinlich lag daher Arginin-Pikrolonat vor; der Schmelzpunkt stimmt.

Der Lysinfraktion entsprach eine Menge von 1,20 g N. Auch diese gab die Diazo- und Biuretreaktion sehr intensiv. Durch fraktionierte Fällung der konzentrierten Lösung mit Alkohol und Behandlung des Alkoholniederschlags mit Pikrinsäure, gelangte ich zu drei kristallisierenden Fraktionen.

I. 0,156 g Pikrat wurde in derben Prismen erhalten. Eine kleine

1) Ber. d. d. chem. Ges. 34, 433.
2) Zeitschrift für physiol. Chem. 31 p. 165 und 38 p. 111 und 52 p. 110.
3) Zeitschrift für physiol. Chem. 42.

Probe, mit Schwefelsäure zerlegt, gab nach Entfernung der Pikrinsäure weder Diazo- noch Biuretreaktion, war demnach frei von Histidin. Beim Erhitzen auf 230° tritt Bräunung ein, bei 250° Verpuffung. Die Elementaranalyse hatte folgendes Ergebnis: 0,1292 g Substanz ergaben 0,1771 g CO_2 und 0,0521 g H_2O.

Berechnet für Lysinpikrat 38,4% C und 4,53% H,
gefunden 37,3% C und 4,51% H.

Wahrscheinlich war diese Fraktion noch durch geringe Mengen anorganischer Salze verunreinigt.

II. 0,2 g typisches Lysinpikrat.

Beim Erhitzen verhielt es sich wie Lysinpikrat, d. h. es trat gegen 230° Dunkelfärbung, bei 250° Verpuffung ein.

Die Elementaranalyse hatte folgendes Ergebnis: 0,1071 g Substanz gaben 0,1418 g CO_2 und 0,0442 g Wasser.

Berechnet für Lysinpikrat 38,4% C und 4,54% H,
gefunden 38,1% C und 4,83% H.

III. 0,2 g typisches Lysinpikrat.

Es gelang also, in diesem Magensaft Tyrosin, Leucin und Lysin in relativ nicht unbeträchtlichen Mengen nachzuweisen. Die Anwesenheit von Arginin konnte wahrscheinlich gemacht werden.

Ein zweiter Topf carcinomatösen Mageninhalts, der, gleichfalls mit Toluol versetzt, längere Zeit gestanden hatte, wurde mit vereinfachter Methodik in Arbeit genommen. Es wurde auf vorangehende Reinigung durch Tannin verzichtet, da, wie schon erwähnt, die Anwesenheit der Kohlehydrate die Hauptschwierigkeit bei den Untersuchungen bildete. Allerdings gelang es nicht Monoaminosäuren nachzuweisen. Hierauf wurde indessen auch aus den oben erwähnten Gründen weniger Gewicht gelegt. Dieser zweite Topf enthielt 15,5 g Stickstoff, wovon 3,93 g in Form von Ammoniak, blieben 11,57 g als organisch gebundener Stickstoff. Es wurde auf 5% Schwefelsäure gebracht, mit Phosphorwolframsäure erschöpfend gefällt. Das von Phosphorwolframsäure und Baryt quantitativ befreite Filtrat gab beim Eindampfen einen schmierigen Rückstand, auf dessen weitere Untersuchung verzichtet wurde. Der Phosphorwolframsäureniederschlag wurde in der üblichen Weise zerlegt und nach den oben citierten Abhandlungen in eine Histidin-, Arginin- und Lysinfraktion geschieden. Die Argininfraktion ergab 1,15 g Pikrolonat, das bei 231° schmolz.

0,1085 g Substanz gaben 0,1733 g CO_2 und 0,05612 HCO.

Berechnet für Arginin-Pikrolonat 43,84% C und 5,02% H,
gefunden 43,52% C und 5,31% H.

Damit ist die Anwesenheit von Arginin bewiesen.

Aus der Lysinfraktion wurden nicht weniger als 2,8 g typisches Lysinpikrat isoliert. Dies wurde durch Überführung in das salzsaure Salz, das den von Henderson[1]) angegebenen Schmelzpunkt von 139° zeigt, identifiziert. Von der Elementaranalyse wurde in diesem Falle abgesehen.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie 29, 321.

Es gelang also, in diesem Magensafte relativ große Mengen Arginin und Lysin nachzuweisen. Bei dieser Gelegenheit möchte ich nicht unterlassen noch zu bemerken, daß die technischen Schwierigkeiten bei der Verarbeitung der Magensäfte nicht gering waren. Besonders erwiesen sich die Silberniederschläge als kaum filtrierbar. Diese nahmen nach kurzer Zeit eine schwarze Farbe und schmierige Beschaffenheit an, und das Absaugen dauerte tagelang, im Gegensatz zu den Silberniederschlägen bei Hydrolysen, die tadellos filtrieren. Von einem halbwegs quantitativen Arbeiten konnte daher keine Rede sein.

Auf Grund der so gewonnenen Erkenntnis, daß der carcinomatöse Mageninhalt im Gegensatz zum Inhalt des normalen Magens Endprodukte der Eiweißspaltung in reichlicher Menge enthält, erscheint das Wesen des Salzsäuredefizits bei Magencarcinom aufgeklärt.

Das Pepsin löst im Magen die Eiweißkörper auf und verwandelt sie in Peptide; in Ketten von folgendem Typus:

$$CH_2NH_2CO(NHCH_2CO)xNHCH_2COOH.$$

Eine solche Kette reagiert gegen Lackmus alkalisch. Sie ist imstande ein Molekül Salzsäure zu binden und reagiert dann gegen Lackmus sauer. Hierbei bleibt die normale peptische Verdauung stehen.

Im carcinomatösen Magen wird diese Kette, wahrscheinlich infolge Gegenwart eines besonderen Fermentes, unter Wasseraufnahme in ihre Bestandteile gesprengt. Es entstehen $2 \cdot CH_2NH_2COOH + CH_2NH_2COOH$. Es können also jetzt $2 \cdot HCl + x \cdot H \cdot Cl$ gebunden werden, gleichzeitig werden $1 + x$ Carboxylgruppen frei. Der Erfolg wird also der sein, daß die Gesamtacidität steigt, die freie Salzsäure dagegen verschwindet, ja es wird sogar ein Punkt eintreten, wo die vorhandene Salzsäure nicht mehr ausreicht, die Amidogruppen abzusättigen, d. h. wo Salzsäure zugesetzt werden muß, um endlich nach Sättigung aller frei gewordenen Amidogruppen Reaktion auf freie Salzsäure zu erzielen.

Selbstverständlich brauchen die eben skizzierten Vorgänge nicht die allein ausschlaggebenden zu sein, die Möglichkeit der teilweisen Neutralisation der Salzsäure durch Alkalien, wie es Reißner annimmt, durch die Nahrung selbst, durch Störungen in der Sekretion der Salzsäure sollen durchaus nicht in Abrede gestellt werden, aber das Prinzip des Salzsäuredefizits bei lackmussaurer Reaktion und normalem Chlorgehalt des Mageninhaltes kann allein aus der der

normalen Verdauung voraneilenden Zertrümmerung des Eiweißmoleküls erklärt werden.

In einer weiteren Arbeit soll nun der Nachweis der Diaminosäuren auch in frischem carcinomatösen Magensaft erfolgen. Ferner soll die Frage bearbeitet werden, ob bei peptischer Verdauung Endprodukte der hydrolytischen Spaltung entstehen oder nicht, und wieweit die peptische Verdauung geht.

Aus dem bisher Mitgeteilten glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

1. Der carcinomatöse Magensaft enthält im Gegensatz zum normalen reichlich Endprodukte der hydrolytischen Eiweißspaltung; nachgewiesen wurden: Tyrosin, Leucin, Arginin und Lysin.

2. Das Auftreten dieser Spaltungsprodukte ist wahrscheinlich auf die Gegenwart eines proteolytischen Ferments zurückzuführen.

3. Dagegen fehlt im carcinomatösen Magensaft die von Kossel entdeckte Arginase.

4. Das Salzsäuredefizit bei lackmussaurer Reaktion ist eine Folge der Wirkung des proteolytischen Ferments.

X.

Aus der II. medizinischen Klinik zu München (Prof. Friedr. Müller) und der medizinischen Klinik zu Basel (Prof. D. Gerhardt).

Beiträge zu Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.

Von

Privatdozent **Dr. Carl Stäubli,**

I. Assistent der medizinischen Klinik zu Basel.

(Mit Tafel II.)

Der Verlauf des Diabetes mellitus ist bekanntlich bei den einzelnen Kranken so verschieden, daß es kaum einen Fall gibt, der nicht seine besondere Eigenart zeigte. Deshalb erfordert der Diabetes auch eher denn jede andere Krankheit eine streng individualisierende Behandlung. Wenn nun bei den nachstehenden Untersuchungen weniger bekannte Voraussetzungen und die vorgefaßte Absicht, einen Beitrag zur Diabetesfrage zu liefern, maßgebend waren, sondern ursprünglich nur der Zweck verfolgt wurde, auf Grund genauer Stoffwechseluntersuchungen Einblick in die individuelle Eigenart des betreffenden Diabetikers zu gewinnen, um aus der gewonnenen Kenntnis heraus Anhaltspunkte für das weitere therapeutische Handeln zu gewinnen, so ergaben sich doch eine Anzahl von Beobachtungen, die zu weiteren Untersuchungen Veranlassung gaben und auch einiges wissenschaftliches Interesse beanspruchen dürften.

Toleranzschwankungen.

Als erster leitender Gedanke in der Diabetestherapie gilt bekanntlich der Grundsatz, den Diabetiker, wenn immer möglich, zuckerfrei zu machen, da die Glykosurie, abgesehen vom Zuckerverlust, der in leichteren Fällen ohne weiteres durch entsprechende Mehrzufuhr gedeckt werden könnte, einen rückwirkend schädigenden Einfluß im Sinne einer Verschlimmerung der diabetischen Stoffwechselstörung hat. Nicht etwa, daß wir in der Glykosurie an

sich das Schädigende zu erblicken haben, obschon sie bei intensiverem Grade nachteilig auf die Nieren wirken kann. Möglicherweise haben wir den schädlichen Einfluß in der unmittelbaren Ursache der Glykosurie, der Hyperglykämie zu suchen. Bekanntlich sucht der normale Organismus in überaus empfindlicher Weise den Zuckergehalt des Blutes auf einer bestimmten, minimalen Konzentration zu erhalten; es ist also wohl denkbar, daß beim Diabetiker der den physiologischen Verhältnissen nicht mehr entsprechende höhere Zuckergehalt des Blutes schädigend auf die Funktion der umspülten Zellen wirkt und dadurch eine ohnehin vorhandene pathologische Anlage noch zu verstärken vermag. Wahrscheinlich sind aber das rückwirkend Schädigende wie die Hyperglykämie gleichzeitig nur der Ausdruck dafür, daß an das Zuckerumsetzungsvermögen Anforderungen gestellt werden, die die erhalten gebliebene Funktion übersteigen, wodurch diese weiter geschwächt wird. Dadurch wird es verständlich, daß das Zuckerumsetzungsvermögen unter Verhältnissen, bei denen wir Glykosurie konstatieren können, noch mehr leiden muß, während andererseits die Toleranz, d. h. die Größe des Vermögens, Kohlenhydrate normalerweise zu verwerten, steigt, wenn es gelingt, den Urin zuckerfrei zu machen. Es ist dies eben nur ein Zeichen, daß an den Organismus mit Bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel geringere funktionelle Anforderungen gestellt werden, als er noch zu bewältigen vermag, daß also unter den betreffenden Verhältnissen die geschwächte Funktion geschont wird.

Wenn auch das eigentliche Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung noch eine ungelöste Frage ist, so wird der Gedanke doch nahegelegt, daß sich die Wirkung der Überanstrengung einerseits, der Schonung andererseits an der biologischen Einheit, der Zelle, abspielt, ohne daß damit entschieden werden soll, ob es sich dabei um die Anhydrierung des Hexosemoleküls zu Glykogen und Aufstapelung dieses in der Leber, oder um die Zuckerverbrennung in den Muskeln usw. handelt. Auch bleibt die Frage unberührt, inwieweit enzymatische und vielleicht auch katalytische Prozesse am intracellulären, intermediären Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt sind.

Als Paradigma für den Einfluß, den der aglykosurische Zustand auf die Zuckerverbrennung ausübt, mögen folgende zwei Fälle kurz mitgeteilt werden. Sie zeigen nicht nur, wie außerordentlich rasch unter Umständen die Toleranzgrenze sich verschieben kann auch in Fällen, die anfänglich durchaus nicht den Eindruck leichter Stoffwechselstörung machten, sondern geben auch Gelegenheit, einige weitere prinzipielle Betrachtungen anzuschließen.

Fall I. Frau F. H., 63 Jahre (Basler Klinik). (Hierzu Kurve 1.[1])) Eintritt 27. Februar 1907. Keine erbliche Belastung. Seit 4 Wochen starker Harndrang, quälender Durst, den Patientin aber in geringerem Grade schon längere Zeit verspürt, zunehmende Schwäche.

Status: Stark entwickeltes Fettpolster, körperlicher Befund sonst o. B., Körpergewicht 75,4 kg.

Bei gewöhnlicher Krankenhauskost schied Patientin 343—360 g Zucker aus, dabei zeigte der Urin deutliche Acetonreaktion, Eisenchloridreaktion negativ. Bei Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr auf 100 dann auf 75 g trat Eisenchloridreaktion auf, der ausgeschiedene Zucker überragte anfänglich die Kohlenhydrateinfuhr, fiel dann aber kontinuierlich ab. Gemäß der besseren Ausnützung der Kohlenhydrate verschwand zuerst die Acetessigsäure, dann die Acetonreaktion. Bei der nun folgenden weiteren Einschränkung der Kohlenhydrateinfuhr wurde Patientin zuckerfrei. Nach achttägiger aglykosurischer Periode war die Toleranz schon so weit gestiegen, daß wieder 75 g Kohlenhydrate anstandslos ausgenützt wurden. Eine weitere Steigerung muß wegen Wiederauftreten von Zuckerausscheidung wieder rückgängig gemacht werden, gelingt aber 14 Tage später ohne Nachteil. Am 20. Juni werden 120 g Kohlenhydrate normalerweise verwertet, eine erneute Mehrzufuhr ruft diesmal wieder Glykosurie hervor, deren steigende Tendenz zwingt dazu, auf die frühere Kohlenhydrateinfuhr zurückzugehen. Der Versuch wird nach 10 Tagen wiederholt, mit demselben Mißerfolg. Nach weiteren 10 Tagen vermag nun der Organismus auch dieser Anforderung gerecht zu werden, erst eine weitere Steigerung der Zufuhr führt wieder zur Ausscheidung von Zucker. Patientin wird mit einer Kostverordnung mit 130 g Kohlenhydratgehalt entlassen. Patientin befolgt während mehr als 2 Monaten genau die ärztlichen Ratschläge. Der inzwischen untersuchte Urin erweist sich stets als zuckerfrei. Patientin kommt am 24. Oktober wieder zur Beobachtung in die Klinik. Wie aus der Kurve ersichtlich, war inzwischen das Zuckerumsetzungsvermögen dank der aglykosurischen Periode auf fast das Doppelte gestiegen. Bei 230 g trat zuerst etwas Zucker auf, verschwand dann aber gleich wieder. Erst bei 260 g traten größere Mengen Dextrose in den Harn über. Patientin wurde mit einer Kostvorschrift, die 220 g Kohlenhydraten entsprach, entlassen.

Überstieg anfänglich die ausgeschiedene Zuckermenge beträchtlich die Menge der eingeführten Kohlenhydrate, so kam die funktionelle Besserung bei gleichbleibender geringer Kohlenhydratzufuhr zuerst als negatives Bild im raschen Absinken der Menge des Urinzuckers und im Verschwinden der anfänglich auf die Kohlenhydrateinschränkung eingetretenen Vermehrung der Acetonkörper aus dem Urin zur Anschauung und äußerte sich dann in einem verhältnismäßig raschen Ansteigen der Toleranz. Zweimal

1) Bei der Berechnung der eingeführten Kohlenhydrate wurde hier, wie auch in Fall II die in der strengen Kost unvermeidliche Menge Kohlenhydrat mit 10 g geschätzt und in Anrechnung gebracht.

war auch zu konstatieren, daß bei erneuter Brotzulage am ersten Tage Zucker auftrat, daß in der Folge aber der Organismus dieser Mehranforderung gerecht wurde. Noch deutlicher zeigte sich diese Erscheinung im folgenden Falle.

Fall II. M. E., Metzger, 27 Jahre (Münchener Klinik). (Hierzu Kurve 2.)

Eintritt 21. November 1905. Keine erbliche Belastung. Häufig Mandelentzündung. Seit 2 Jahren Atembeschwerden und Herzklopfen. Seit 6 Tagen Husten, Auswurf, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Druck auf der Brust. Der Urin wurde früher nicht untersucht.

Status: Untersetzter Patient mit ziemlich stark entwickeltem Fettpolster. Gewicht 74,2 kg. Angina catarrhalis, Laryngitis, Bronchitis. Keine Temperaturerhöhung. Urinmenge 1200, spez. Gew. 1021. Kein Zucker.

Nach 14 Tagen Krankenhausaufenthalt Besserung. Es fällt auf, daß die Urinmenge bedeutend zugenommen hat, und der Urin hohes spezifisches Gewicht (1032) zeigt. Erneute Urinuntersuchung ergibt: Menge 3000, spez. Gew. 1032, 5 % Zucker.[1])

Bei gewöhnlicher Kost zeigte Patient nun als Maximalwert: Urin 3800 ccm, spez. Gew. 1031, 5,3 % Zucker = 201,4 g. Aceton und Acetessigsäurereaktion negativ.

Unter dem Hinweis auf die Kurve kann ich mich über den weiteren Verlauf kurz fassen.

Während der nun folgenden 5tägigen Periode strenger Kost + ½ l Milch ging die Zuckerausscheidung im Minimum auf 52 g hinunter, überstieg aber doch beträchtlich die Kohlenhydrateinfuhr. Auch bei ganz strenger Kost (ohne Milchzulage) wurde noch während 5 Tagen Zucker ausgeschieden. Der Urin blieb in der Folge dann zuckerfrei. Am 16. Tage dieser Periode wurde mit der Kohlenhydratzufuhr begonnen. Dabei zeigte sich fast bei jeder Zulage zur früheren Kost, daß anfänglich Zucker im Urin auftrat. Die Zuckerausscheidung verschwand aber jeweilen sehr rasch, um erst wieder bei erneuter Brotzulage aufzutreten. So vorsichtig aufwärtstastend war Patient am 38. Tage nach Beginn der Brotzulage zur strengen Kost und 70 Tage, nachdem er bei gewöhnlicher Kost noch 5,3 % oder 201,4 g Zucker ausgeschieden hatte, auf 210 g Weißbrot + 150 g Kartoffeln angelangt, ohne daß im Urin quantitativ Zucker nachgewiesen werden konnte. Eine weitere Steigerung rief dagegen nun bleibende Glykosurie hervor.

Vorerst möchte ich an der Hand des letzteren Falles zeigen, wie sehr verschieden bezüglich der Festsetzung der Toleranz die Resultate sein können, je nach der Art, nach welcher sie bestimmt wird. Die drei Wege, auf denen dies im Prinzip geschehen kann, sind:

1) Ich möchte hier unentschieden lassen, ob es sich um ein akutes Auftreten oder um eine akute Exacerbation eines bestehenden latenten Diabetes gehandelt hat.

1. Man bestimmt die Menge Zucker, die bei bekannter (nicht zu reichlicher) Kohlenhydratzufuhr ausgeschieden wird: Differenz = umgesetzte Kohlenhydrate.

2. Die Menge der zugeführten Kohlenhydrate wird so weit verringert, bis Zuckerfreiheit des Urins auftritt. Die dabei noch anstandslos verwertete Kohlenhydratmenge entspricht der Toleranz.

3. Der Patient wird auf strenge Kost gesetzt und man bestimmt nun bei steigender Kohlenhydratzufuhr die Menge, bei der gerade wieder Zucker auftritt.

Daß diese Wege zu ganz verschiedenen Vorstellungen von der bestehenden Stoffwechselstörung führen können, zeigt aufs deutlichste unser Fall.

Ad 1., 2. Bei eingeschränkter Kohlenhydratzufuhr wurde überhaupt mehr Zucker ausgeschieden, als den eingeführten Kohlenhydraten entsprach.

Ad 3. Zum erstenmal trat wieder Zucker bei 60 g Semmeln[1] (37,6 g + 10 g = 47,6 g Kohlenhydrate) auf.

Es wäre aber ein Irrtum gewesen, dieses erste Auftreten von Zucker für die weitere Behandlung als Toleranzgrenze zu betrachten. Der Zucker verschwand vielmehr bei gleichbleibender Kost bald wieder aus dem Urin; dieselbe Erscheinung zeigte sich noch einigemal, bis bei 210 g Semmeln + 150 g Kartoffeln (= 170 g Kohlenhydrate) diejenige Grenze erreicht war, die weder momentan noch nach einigen Wochen überschritten werden konnte, ohne bleibende Glykosurie nach sich zu ziehen. Dieser Fall ließ das Bestreben und die Fähigkeit des Organismus, geringen Mehranforderungen gerecht zu werden, erkennen und zeigte, daß auch für den Diabetes ein in der übrigen Pathologie wichtiges Prinzip Gültigkeit hat, daß das einmal erkrankte, aber wieder erholte Organ (resp. die Zellen?) durch Übungstherapie d. h. durch angemessene funktionelle Inanspruchnahme gekräftigt wird, und dadurch seine frühere Leistungsfähigkeit z. T. wenigstens, wieder erlangt. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es angezeigt, das erste Auftreten von Zucker bei vorausgegangener Kosteinschränkung und daran sich anschließender Steigerung der Kohlenhydrate nicht sofort und ohne weiteres als eigentliche Toleranzgrenze anzusprechen, vielmehr vorerst abzuwarten, ob der Organismus nicht doch noch imstande ist, sich den erhöhten Anforderungen anzupassen. Wie Fall I und besonders

1) Diesen wie den übrigen Kohlenhydratberechnungen liegt die Tabelle von Seifert u. Müller, XII. Aufl. p. 253, zugrunde.

Fall II zeigen, haben wir es vielfach nur mit einer „relativen Toleranzgrenze", wie ich das anfängliche Auftreten von Zucker nach Kohlenhydratzulage bezeichnen möchte, zu tun.

Unter „absoluter Toleranzgrenze" hätten wir dagegen diejenige Menge von Kohlenhydraten zu verstehen, die für längere Zeit wenigstens das Maximum des Umsetzungsvermögens des Organismus bildet. (In Fall II 210 g Weißbrot und 150 g Kartoffeln.)

Beide Fälle zeigen aber in instruktiver Weise, welch günstigen Einfluß die Ausschaltung des schädigenden Momentes, als welches wir die das Umsetzungsvermögen übersteigende Menge eingeführter Kohlenhydrate auffassen müssen, auf die Zuckerverbrennung ausübt; wie das Zuckerumsetzungsvermögen die Tendenz hat, zur normalen Funktion zurückzukehren, und wie rasch sich dieses Heilungsbestreben in Besserung äußern kann, wenn nur der geschwächten Funktion (erkrankten Zellen?) Gelegenheit zur Erstarkung gegeben wird. Sie dürfen als schöne Beispiele für die Tatsache gelten, daß bei vielen Fällen von Diabetes mellitus die Progressivität des Leidens nicht sowohl in der diabetischen Stoffwechselstörung selbst, als vielmehr in der irrationellen Lebensweise ihre Ursache hat.

Ein Versuch mit Lävulose, zu dem absichtlich gerade der Zeitpunkt gewählt wurde, wo die Kohlenhydratzufuhr sich an der Grenze der „absoluten Toleranz" bewegte, verdient noch kurze Erwähnung. Es war anzunehmen, daß der Einfluß dieser Art Zuckerzufuhr sich in dieser Periode um so deutlicher ausprägen würde.

Es wurde vorerst versuchsweise zu der maximalen Kost von 210 g Brot + 150 g Kartoffeln, bei der Patient gerade noch zuckerfrei war, 5 g Dextrose gegeben. Daraufhin Ausscheidung von 1,5 g Zucker. Trotz der hohen Toleranz war also die Assimilationsgrenze für Dextrose noch sehr gering. Bei 25 g Dextrose waren im Urin 6 g nachzuweisen. Vom eingenommenen Traubenzucker wurden also ungefähr $^1/_4$ unverbrannt ausgeschieden. Es wurden nun statt Dextrose 100 g Lävulose (in zwei Dosen zu 50 g mit einem Intervall von 3 Stunden) verabreicht. Daraufhin im Urin 6 g Dextrose, Seliwanoff'sche Reaktion negativ. Es schien also, als ob die Lävulose fast anstandslos verwertet worden wäre. Dem war aber doch nicht so, denn am nächsten Tage schied der Patient bei der Kost, bei der er vorher zuckerfrei gewesen war, 8 g Dextrose, am übernächsten 9 g aus. Auch bei Reduktion der Kohlenhydrate auf 150 g, dann auf 120 g Brot wurde der Urin nicht mehr zuckerfrei.

Die Lävulose hatte also dem Patienten eine nachwirkende Schädigung gebracht, sie hatte ihn aus dem vorsichtig gewonnenen Gleichgewicht geworfen.

Schon E. Külz[1]) beobachtete, daß Lävulose vom Diabetiker ungleich besser vertragen wird als Dextrose. Es zeigte sich aber, daß sich nach Lävulosegaben bald eine kumulierende und die Lävulosezufuhr überdauernde Wirkung einstellt (Socin[2])). Naunyn führte das anfängliche Ausbleiben der Zuckerausscheidung auf leichtere Aufspeicherung der Lävulose als Glykogen zurück; tatsächlich hat sich beim experimentellen Pankreasdiabetes beim Hunde gezeigt, daß das Vermögen zum Teil erhalten bleibt, Lävulose als Glykogen in der Leber aufzuspeichern. Nach v. Noorden wäre die schädliche Nachwirkung der Lävuloseeinfuhr so zu erklären, daß die Fähigkeit, aus Lävulose Glykogen zu bilden, bald erschöpft würde. Da der dabei ausgeschiedene Zucker meist Dextrose ist, müßte man eine direkte intramolekuläre Umlagerung von Lävulose zu Dextrose im Organismus annehmen. Wahrscheinlicher erscheint es doch, daß dies auf dem Umwege über die Glykogenstufe geschieht.

Im vorliegenden Falle zeigte sich schon nach einmaliger Zufuhr einer größeren Menge von Lävulose ein bleibender schädigender Einfluß, der auch nicht rückgängig wurde, als die Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr mehr als die zugeführte Menge Lävulose aufwog. Die bleibende Zuckerausscheidung konnte demnach nicht auf die eingeführte Lävulose direkt bezogen werden. Wir müssen vielmehr die schädliche Nachwirkung der Lävulose wohl, z. T. wenigstens, darin suchen, daß die Lävulose zwar fast vollständig als Glykogen aufgespeichert wird und dadurch eine intensivere Zuckerausscheidung momentan ausbleibt, daß aber durch die Identität des aus Lävulose und aus Dextrose entstehenden Glykogens der Kohlenhydratstoffwechsel schließlich doch eine Überladung mit Dextrose erfährt, was zu einer weiteren Schädigung der geschwächten Funktion (der zuckerumsetzenden Zellen?) führt. Die Nachwirkung der Lävuloseeinfuhr wäre demnach zu erklären mit einem schädlichen Einfluß auf die Toleranz.

Eine analoge Beobachtung mit einmaliger größerer Dextrosegabe, wobei die Schädigung sich weniger in einer darauf einsetzenden stärkeren Glykosurie, als vielmehr in einer bleibenden Störung des gewonnenen Gleichgewichts äußerte, zeigt Fall III.

Vorerst möchte ich noch kurz über den weiteren Verlauf von Fall II berichten:

---

1) E. Külz, Beiträge zur Pathol. und Therap. des Diab. Marburg 1874.

2) Socin, Lävulose und Milchzucker bei Diabetes. Dissert. Straßburg 1894.

Patient stellte sich am 11. Mai, 12. Juli, 27. August und 27. Oktober wieder vor. Der Urin war entweder zuckerfrei oder enthielt nur ganz geringe Mengen Dextrose. Patient genoß dabei gewöhnliche Kost mit geringer Einschränkung des Brotgenusses. Mit Bezug auf Bier (bis zu 4 Maß) erklärte er den Weisungen des Arztes nicht nachkommen zu können. Nur einmal (12. Juli) betrug die Tagesmenge Zucker bei 1,1 % 25,3 g. Patient war damals in einer Stellung, in der er nur ausnahmsweise Fleisch, sonst vorzugsweise Mehlspeisen zu essen bekam. Mit Änderung der Stellung verschwand der Zucker wieder aus dem Urin.

Nun stellte sich Patient am 11. Dezember 1906 wieder vor. Er gab an, seit einigen Tagen an heftigen Schluckbeschwerden zu leiden, so daß er fast nichts habe essen können. Befund: intensive Angina follicularis: Der Urin zeigte (trotz stark eingeschränkter Nahrungsaufnahme) einen Zuckergehalt von 1,2 %. Kein Eiweiß.

Hier schien also zweimal eine Angina eine intensive Verschlimmerung eines latenten Diabetes hervorgerufen zu haben.

Patient wollte trotz ärztlichen Rates nicht ins Krankenhaus eintreten. Seitdem habe ich Patient nicht mehr gesehen.

Fall III. S. S., 56 Jahre (Basler Klinik).

Eintritt 20. Juni 1907. Keine erbliche Belastung. Vor 2 Jahren Spitalaufenthalt wegen „Nervenleiden". Seit 3 Wochen Angstgefühl, Zwangsvorstellungen, vermehrte Schwäche, Zittern.

Status: Geringe Adipositas, Tremor, sonst o. B. Bei gewöhnlicher Kost Urin 1400 1026, Zucker 0,6 % = 8,6 g. Bei strenger Kost + 80 g Zwieback: Urin zuckerfrei. Allmählich steigend gelangt man bis zu: 200 g Grahambrot, 120 g Weißbrot, 360 g Milch Zulage zur strengen Kost ohne Zuckerausscheidung.

Nun wurden unter mäßiger Einschränkung der Brotzulage 100 g Traubenzucker verabreicht. Patient scheidet 5,3 g aus, die Glykosurie hält nun aber auch an den folgenden Tagen an und verschwindet nicht auch bei Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr auf 140 g Grahambrot, 60 g Weißbrot, 360 g Milch. Erst nach Einschaltung einer Periode ganz strenger Kost wurde der Urin zuckerfrei und blieb es bei langsam gesteigerter Kohlenhydratzufuhr.

Bei diesem Fall leichten Diabetes rief eine reichliche Dextrosezufuhr nur eine geringe momentane Zuckerausscheidung hervor, sie hatte aber zu einer bleibenden, nicht mehr rückgängigen Schädigung geführt.

Wenn es auch ein alter Erfahrungssatz der Diabetestherapie ist, daß länger dauernde Zuckerfreiheit des Urins die Toleranz oft wesentlich zu heben vermag, so dürften die erwähnten Beobachtungen doch insofern einiges Interesse beanspruchen, als sie zeigen, wie außerordentlich labil das Zuckerumsetzungsvermögen gegenüber Schädigungen sein kann, wie ausgiebig es in günstigem oder ungünstigem Sinne beeinflußt werden kann, je nachdem die momen-

tane Arbeitsanforderung die noch erhalten gebliebene Funktionsfähigkeit (der zuckerumsetzenden Zellen?) schont oder sie in übermäßiger Weise in Anspruch nimmt und dadurch noch mehr schädigt. Wir werden sehen, daß auch andere schädigende Momente, wie z. B. die plasmaschädigende Wirkung intensiven Alkoholgenusses zu einem ähnlichen Resultate führen kann. Die Beobachtungen drängen auch zu vorsichtiger Deutung der Resultate experimenteller Untersuchungen über die zuckerbildende Eigenschaft bestimmter Nährstoffe oder chemisch definierter Substanzen; es kann ein diätetischer oder experimenteller Versuch zu einer Toleranzschädigung und durch diese sekundär zum Auftreten einer Zuckerausscheidung oder zur Vermehrung einer bestehenden führen; in einem solchen Falle wäre es ein irreleitender Schluß, den Zucker genetisch direkt auf die verabreichte Substanz zu beziehen.

(Vide auch Lüthje's[1]) Beobachtung über störende Schwankungen der Toleranz bei Pankreasnahrung resp. hohen Eiweißumsatz und die noch zu besprechende relative Zuckervermehrung durch Kohlenhydrateinschränkung bei überreichlicher Eiweißzufuhr Fall IV und V.)

Tagesschwankungen in der Zuckerausscheidung.

Bekanntlich zeigen bei ein und demselben Patienten die einzelnen Urinportionen innerhalb 24 Stunden mehr oder weniger starke Schwankungen im prozentischen Zuckergehalt, die zu der praktischen Forderung geführt haben, bei der Bewertung eines Diabetesfalles zu den Untersuchungen stets eine Probe der gemischten 24stündigen Urinmenge zu verwenden. Um diese Verhältnisse einer genauen Untersuchung zu unterziehen, schien nachfolgender Fall sehr geeignet.

Fall IV. O. S., Ingenieur, 28 Jahre alt (Privatabteilung von Prof. Friedr. Müller).

Patient ist vor 6 Jahren ein Stockwerk tief heruntergefallen, mit dem Kopf voran. Daraufhin 2—3tägige Bewußtlosigkeit, häufiges Erbrechen. Hernach fühlte sich Patient während einer Woche noch schwach. Nach einigen Wochen fiel ihm auf, daß er sehr viel Durst hatte und des Nachts häufiger als früher Urin lassen mußte (Patient soll allerdings schon während seiner früheren Studentenzeit ziemlich reichlich Flüssigkeit in sich aufgenommen haben). Der konsultierte Arzt habe 9 % Zucker konstatiert. Über das Resultat der damals durchgeführten antidiabetischen Kur weiß Patient nicht Genaueres anzugeben. Nach dieser subjektives Wohlbefinden. Patient ging nach Absolvierung des Examens nach Amerika. Hier, wie in England, wohin Patient sich nach 4 Jahren wandte, hatte er eine sehr anstrengende und verantwortungsvolle Stelle

1) H. Lüthje, Zeitschrift für klin. Medizin Bd. XXXIX 1900 p. 397.

inne. Der Urin wurde während dieser ganzen Zeit nicht mehr untersucht. Anfangs August 1906 brach Patient auf einer Erholungsreise plötzlich ohnmächtig zusammen, daran schloß sich ein ca. acht Tage dauerndes Unwohlsein mit häufigem Erbrechen. Nach eingetretener Besserung des Befindens erneutes Unwohlsein mit Brechreiz und zweitägiger vollständiger Anurie. Der konsultierte Arzt konstatierte 9 % Zucker und starke Eisenchloridreaktion, Spur Albumen. Späterhin wieder Besserung des Befindens.

Eintritt in die Klinik 27. September 1906.

Status: Mittelgroßer, magerer, sonst aber gesund aussehender Patient. Mit Ausnahme einer leichten katarrhalischen Otitis media dextra und eines Psoriasisexanthems geringen Grades an beiden Ellbogen kein abnormer körperlicher Befund.

Der beschränkten Raumverhältnisse wegen möchte ich jeweilen nur einige Tage aus der Versuchsreihe herausgreifen. Die ausführliche Mitteilung dieses Falles wird durch Dr. Leopold, der sich an den Untersuchungen beteiligte, geschehen. Ich möchte nicht unerwähnt lassen, daß diese Untersuchungen sehr gefördert oder eigentlich nur ermöglicht wurden dadurch, daß der Patient selbst das intensivste Interesse an ihnen nahm und mit der größten Bereitwilligkeit sich allen Belästigungen und Entbehrungen, die sie mit sich brachten, unterzog. Wegen des physischen Unvermögens des Patienten, die Blase jeweilen zur genau gleichen Zeit zu entleeren, deckt sich die zeitliche Dauer zwischen den einzelnen Miktionen nicht absolut. Aber auch so stimmen die einzelnen Intervalle genügend überein, um ein Bild der prozentischen Ausscheidungsverhältnisse während verschiedenen Tagesperioden zu erhalten. Als Tagesmenge wurde stets der von 8 Uhr morgens bis 7^{50} morgens des nächstfolgenden Tages gelassene Urin eingesetzt:

Urinbefund bei gewöhnlicher (reichlicher) Krankenhauskost:

			Menge	spez. Gew.	Zucker		Menge pro Stunde[1])
					%	absol. Menge	
30. IX.	8 a. m. bis	12^{15} p. m.	750	1031	4,4	33,0 g	8,2 g
		5^{10} „	1300	1025	3,3	42,9 „	8,6 „
		7^{30} „	780	1027	3,7	27,8 „	12,0 „
		11^{30} „	640	1030	3,8	24,3 „	6,1 „
		7^{50} a. m.	950	1030	3,6	43,2 „	5,2 „
1. X.	8 a. m. bis	1^{40} p. m.	900	1031	4,4	39,6 „	6,9 „
		5^{10} „	800	1030	4,7	37,6 „	10,7 „
		7^{40} „	620	1033	5,0	31,0 „	13,5 „
		11 „	810	1028	4,2	34,0 „	10,3 „
		7^{50} „	1060	1029	4,1	43,4 „	5,0 „

1) Als Maß für die „Intensität“ der Glykosurie die pro Stunde ausgeschiedene Menge Zucker zu bestimmen, wurde schon im Jahre 1852 von M. Traube vorgeschlagen (Virchow's Archiv Bd. IV p. 109).

Bei starker Ausschwemmung (reichliche Wasserzufuhr + 3 × 1,0 g Diuretin) und gleichbleibender Kost zeigten sich folgende Verhältnisse:

			Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Menge pro Stunde
2. X.	8 a. m. bis	10^{45} a. m.	550	1030	3,7	20,3 g	7,4 g
		1^{30} p. m.	400	1031	4,2	16,8 „	6,0 „
		5^{05} „	1100	1025	4,2	46,2 „	13,2 „
		8 „	700	1027	3,5	24,5 „	8,1 „
		11 „	1100	1014	2,0	22,0 „	7,3 „
		1 a. m.	1000	1008	1,2	12,0 „	6,0 „
		7^{30} „	1200	1020	2,4	28,8 „	4,0 „
3. X.	8 a. m. bis	11^{10} a. m.	800	1026	3,6	28,8 „	9,5 „
		2^{15} p. m.	600	1022	2,8	16,8 „	5,6 „
		5^{15} „	1350	1014	1,7	22,9 „	7,6 „
		8 „	850	1020	2,4	20,4 „	7,4 „
		11^{40} „	950	1020	2,1	19,9 „	5,3 „
		3^{10} a. m.	1070	1017	1,5	16,0 „	4,6 „
		7^{30} „	1250	1018	1,7	21,2 „	4,4 „

Gemäß der größeren Urinmenge machte sich ein starkes Fallen der prozentischen Werte bemerkbar.

Es folgen nun Tage reichlicher Eiweißfettkost mit Einschränkung der Kohlenhydrate (50 g) bei bedarfsmäßiger Flüssigkeitszufuhr.

			Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Menge pro Stunde
11. X.	8 a. m. bis	1 p. m.	1000	1027	3,2	35,2 g	7,0 g
		5^{45} „	1000	1027	3,9	39,0 „	8,2 „
		10^{30} „	960	1028	3,4	32,6 „	6,9 „
		1^{30} a. m.	600	1028	3,3	19,8 „	6,6 „
		7^{30} „	1150	1022	2,8	32,2 „	5,1 „
12. X.	8 a. m. bis	12 m.	1000	1027	4,0	40,0 „	10,0 „
		6 p. m.	800	1030	3,9	31,2 „	5,2 „
		11^{10} „	1200	1026	3,0	36,0 „	6,8 „
		2^{30} a. m.	800	1024	3,0	24,0 „	7,2 „
		7^{30} „	1300	1021	2,7	35,1 „	6,6 „

Die Nahrung erhielt an diesen Tagen neben den erwähnten 50 g Schwarzbrot Eiweiß ca. 280 g, Fett ca. 410 g, entsprach also einem Kalorienwert von ca. 5100.

Bei dieser überreichlichen, aber dem subjektiven Bedürfnis entsprechender Nahrungszufuhr zeigten sich nur geringe Schwankungen im prozentischen Zuckergehalt, etwas deutlicher ausgeprägt waren sie an den Tagen stärkerer Ausschwemmung.

Bei Kosteinschränkung zeigten sich folgende Verhältnisse:

			Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Menge pro Stunde
23. X.	8 a. m. bis	11^{50} a. m.	450	1035	5,5	24,75 g	6,0 g
		2 p. m.	850	1016	1,4	11,9 „	5.9 „
		5^{45} „	350	1025	2,0	7,0 „	1,8 „
		1^{40} a. m.	600	1033	3,7	22,2 „	2,8 „
		4^{45} „	750	1025	2,7	20,2 „	6,7 „
		7^{30} „	400	1026	2,3	9,2 „	3,1 „

Nahrungsaufnahme entsprach ca. 3200 Kalorien.

			Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Menge pro Stunde
24. X.	8 a. m. bis	12^{50} p. m.	600	1030	4,3	25,8 g	5,0 g
		5^{30} „	900	1022	1,6	14,4 „	3,1 „
		7^{50} „	400	1020	1,9	7,6 „	3,3 „
		12 „	750	1020	1,7	17,8 „	4,4 „
		7^{30} a. m.	1000	1019	2,0	20,0 „	2,5 „
		Nahrungsaufnahme entsprach ca. 3200 Kalorien.					
25. X.	Maximum der prozent. Ausscheid. 11^{45} a. m. = 5,4 % = 10 g pro Std. Minimum 6 p. m = 2,5 %.						
26. X.	8 a. m. bis	12 m.	750	1033	5,0	37,5 g	9,4 g
		6 p. m.	900	1020	1,8	16,2 „	2,7 „
		12^{50} „	1300	1017	1,6	20,8 „	3,0 „
		3 a. m.	750	1018	1,8	13,5 „	6,2 „
		7^{50} „	500	1027	1,6	8,0 „	1,6 „
		ca. 3400 Kalorien.					

Gegenüber dem relativ geringen prozentischen Gehalt der Nachtportionen tritt eine hohe Konzentration in den Vormittagsstunden hervor. Noch deutlicher zeigt sich diese Erscheinung an zwei Tagen von Unterernährung:

			Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Menge pro Stunde
29. X.	8 a. m. bis	1^{20} p. m.	400	1033	2,4	9,6 g	1,8 g
		5^{30} „	350	1026	0,1	0,4 „	0,1 „
		10^{30} „	500	1010	0,5	2,5 „	0,5 „
		7^{50} a. m.	200	1018	0,3	0,6 „	?
		ca. 1500 Kalorien (kein Brot).					
30. X.	8 a. m. bis	2^{15} p. m.	500	1025	2,3	11,5 „	1,8 g
		5^{50} „	700	1019	0,6	4,2 „	1,1 „
		12^{15} a. m.	500	1010	0 (?)	0 (?) „	0 (?) „
		7^{50} „	600	1008	0,5	3,0 „	0,4 „
		ca. 1430 Kalorien (kein Brot).					

Obschon Patient am 29. Oktober die gesamte Nahrung zwischen 11^{30} mittags und 5^{30} abends, und die nächste Nahrung am 30. Oktober erst um 11^{30} mittags einnahm, also 18 Stunden ohne Nahrungsaufnahme geblieben war, zeigte am 30. Oktober doch der von den Nieren von 7^{30} bis 2^{15} ausgeschiedene Urin das prozentische, wie auch das absolute Maximum.

Es seien hier noch die Befunde während einer 42stündigen Hungerperiode angeführt. Patient nahm vom 19. Dezember, 7 Uhr abends, bis zum 21. Dezember, mittags 12 Uhr, nur 415 g Salat zu sich. Leider war es ihm unmöglich, am 20. vor abends 7 Uhr Urin zu lassen:

			Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Menge pro Stunde
20. XII.	8 a. m. bis	7 p. m.	600	1030	3,1	18,6 g	1,7 g
		7^{50} a. m.	850	1023	0,8	6,8 „	0,5 „
21. XII.	8 a. m. bis	10 a. m.	100	1026	1,1	1,1 „	0,5 „
		12 m.	100	1028	2,0	2,0 „	1,0 „

Trotz der Hungerperiode schieden die Nieren an den späten Vormittagstunden (10—12 Uhr) 21. Dezember doch prozentisch und absolut mehr Zucker aus als in der vorausgegangenen Nacht. Über die Schwankungen in der Zuckerausscheidung schreibt Naunyn[1]) unter Berücksichtigung der Beobachtungen von M. Traube, Külz, Posner und Epenstein, daß fast immer deutlich ein Intensitätsminimum in den späten Nacht- oder frühen Morgenstunden und zwei Intensitätsmaxima, eines in den späten Vormittagsstunden, ein zweites gegen 6 Uhr abends, ausgesprochen seien. Letzteres könne sich bis in die Nachmitternachtszeit hinziehen. „Es hängen diese Intensitätsschwankungen von der Nahrungseinnahme ab." So weiß man, daß größere Nahrungs- (und besonders Kohlenhydrat-)Zufuhr im Sinne einer Steigerung, reichlichere Wasseraufnahme im Sinne einer Herabsetzung der Zuckerkonzentration des Urins wirkt.

Berücksichtigen wir vorerst die Verhältnisse bei genügender (d. h. nicht übermäßiger) und bei eingeschränkter Nahrungsaufnahme, so zeigt unser Fall auf das Deutlichste in den Stunden von morgens 8 Uhr bis um die Mittagszeit ein prozentisches Maximum, neben diesem aber auch ein solches in der absoluten, auf die Zeiteinheit umgerechneten Menge. Ein weiteres Maximum in den absoluten, (stündlich) ausgeschiedenen Mengen finden sich zu verschiedenen Zeiten in der Nacht z. B.:

Am	23.	Oktober	in	der	Urinportion	von	4^{45}	nachts
„	24.	„	„	„	„	„	12	„
„	26.	„	„	„	„	„	3	„

Während nun aber in den Vormittagsportionen sowohl absolute Menge wie prozentischer Gehalt gleichsinnig hoch sind, stehen den erwähnten hohen absoluten Zahlen in der Nacht sehr geringe prozentische Werte gegenüber.

Es dürfte diese auffällige Tatsache vielleicht so erklärt werden, daß zu dieser Zeit eine reichlichere Menge des am Tage vorher aufgenommenen Wassers zur Ausscheidung kommt und die, wohl ebenfalls auf die vorausgegangene Nahrungsaufnahme zu beziehende, absolute Mehrausscheidung von Zucker im prozentischen Verhalten verschleiert. Das prozentische Maximum am Morgen kann dagegen nicht allein durch fehlende oder verminderte Wasserzufuhr während der Nacht erklärt werden, da ja auch die ausgeschiedene absolute Menge Zucker größer ist.

Aus unserem Falle scheint hervorzugehen, daß neben den durch

1) B. Naunyn, Der Diabetes mellitus, II. Aufl. Wien 1906 p. 165.

Nahrungszufuhr bedingten (exogenen) Schwankungen in der Zuckerausscheidung andere periodische und gesetzmäßige dem diabetischen Organismus an sich innewohnen.

Es dürfte diese Beobachtung neben theoretischer auch eine praktische Bedeutung besitzen in Fällen schweren Diabetes, wo jedes Gramm weniger ausgeschiedenen (also verbrannten) Zuckers einen großen Gewinn bedeutet. Es ist anzunehmen, daß bei genauer Kenntnis der gesetzmäßigen, periodischen Schwankungen in der Glykosurie eines Diabetikers die Zeit bestimmt werden kann, zu der er am vorteilhaftesten die Nahrung aufnimmt.

Die hier erwähnten, nicht in der Nahrungsaufnahme begründeten, regelmäßigen zeitlichen Schwankungen in der diabetischen Stoffwechselstörung sind der empirischen Erfahrung nicht entgangen. So schreibt Naunyn[1]): „doch pflegt der Kranke auf letztere (d. h. Nahrungsaufnahme) nicht zu allen Tageszeiten gleich zu reagieren: es pflegt die Zuckerausscheidung nach gleicher Nahrungsaufnahme stärker auszufallen, wenn diese in der Vormittagszeit statthat, und es ist ein Fall mitgeteilt, in dem nachts selbst reichliche Kohlenhydrateinnahme keine Zuckerausscheidung machte, während am Tage Glykosurie bestand."

Es war leider nicht möglich, durch vergleichende Untersuchungen des Blutes auf dessen Zuckergehalt festzustellen, ob die beobachteten Maxima in den Vormittagsstunden zurückzuführen waren auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Nieren oder, was wahrscheinlicher erscheint, auf eine Steigerung der Hyperglykämie. Zur Erklärung der letzteren würde sich u. a. die Frage in den Vordergrund drängen, ob nicht eine vermehrte Ausschwemmung von Zuckermaterial aus dem Glykogendepot der Leber in den Vormittagsstunden, vielleicht begünstigt durch mechanische Momente wie Wiedereinsetzen verstärkter respiratorischer Zwerchfellsfunktion und körperlicher Bewegung nach der Nachtruhe eine wesentliche Rolle spielt. Daß die Niere den Zucker auch in höherer Konzentration ausscheidet, dürfte z. T. wohl eine Folge des Mangels größerer Flüssigkeitszufuhr während der Nacht sein.

Während man im allgemeinen geneigt ist, die Zufuhr von Nahrung als wesentliche Ursache für die Schwankungen in der Zuckerausscheidung anzusprechen, so zeigt unser Fall, daß sie andererseits gerade die von ihr unabhängigen, primären Schwankungen zu verschleiern vermag. Wir brauchen die Untersuchungsreihe nur rückläufig zu verfolgen, um zu erkennen, daß bei reichlicher Nahrungszufuhr durch Ansteigen der prozentischen Minima ein ganz auffallender Ausgleich in der Zuckerkonzentration der einzelnen Urinportionen eintritt.

1) l. c. p. 165.

Als weitere Beispiele möchte ich noch die beiden auf die Unterernährung folgenden Tage anführen:

		Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Menge pro Stunde
31. X.	8 a. m. bis 2^{15} p. m.	650	1022	2,5	16,2 g	2,6 g
	8^{15} „	600	1021	1,7	10,2 „	1,7 „
	1^{15} a. m.	650	1020	0,4	2,6 „	0,5 „
	7^{50} „	550	1015	0,6	3,3 „	0,5 „

Es macht sich hier bei einer Nahrung von ca. 2300 Kalorien erst ein geringer Einfluß im Sinne eines Ausgleichs der Schwankungen geltend. Deutlicher tritt er hervor bei vermehrter Nahrungszufuhr.

1. XI.	8 a. m. bis 12 m.	500	1021	1,9	9,5 g	2,4 g
	5^{30} p. m.	1000	1022	2,2	22,0 „	4,0 „
	12^{30} a. m.	750	1021	1,8	13,5 „	1,7 „
	6^{30} „	650	1017	1,6	10,4 „	1,7 „
	7^{30} „	300	1023	1,9	5,7 „	5,7 „
		Kalorien ca. 3500.				

Wir bemerken hier verhältnismäßig geringe Schwankungen in der Konzentration bei ziemlich veränderlichen stündlich ausgeschiedenen (absoluten) Mengen.

Den Einfluß des Nahrungseiweißes auf die prozentischen Werte zeigen folgende Beobachtungstage mit fast strenger Kost und ziemlich übereinstimmendem Kalorienwert, wobei das eine Mal vorwiegend Eiweiß, das andere Mal vorwiegend Fett verabreicht wurde. Voraus ging die 42stündige Hungerperiode. Der Nachturin bis 7^{30} zeigte an diesem Tage 0,8 % Zucker.

21. Dezember Eiweißtag. Die gesamte Nahrung wurde zwischen 12 m. bis $5^1/_2$ p. m. aufgenommen; sie enthielt Eiweiß 272, Fett 182, Kohlenhydrate 13,5 g = 2815 Kalorien.

		Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Menge pro Stunde
	8 a. m. bis 10 a. m.	100	1026	1,1	1,1 g	0,5 g
	12 m.	100	1028	2,0	2,0 „	1,0 „
	7 p. m.	750	1026	2,4	18,0 „	2,6 „
	7^{30} a. m.	1750	1024	2,2	38,5 „	2,9 „
	Tagesmenge	2700			59,6 g	

22. Dezember Fettag. Eiweiß 52,7, Fett 269, Kohlenhydrate 14,5 g = 2774 Kalorien.

	8 a. m. bis 2 p. m.	350	1030	2,3	8,0 g	1,3 g
	7 „	200	1031	1,0	2,0 „	0,4 „
	7^{30} „	650	1029	0,8	5,2 „	0,4 „
	Tagesmenge	1200			15,2 g	

Fett ließ, wie vorauszusehen war, die bei sehr eingeschränkter Nahrung konstatierten Werte unbeeinflußt, Eiweiß dagegen hatte auf die prozentischen Verhältnisse einen deutlichen Einfluß, auch bewirkte es eine intensive Steigerung der absoluten Zuckermenge.

Beziehung der Eiweißzufuhr zur Zuckerausscheidung.

Schon in der älteren Literatur, besonders bei F. Külz, finden sich Beobachtungen, daß die Größe der Eiweißzufuhr auf die Zuckerausscheidung nicht ohne Einfluß ist. Es ist aber das Verdienst Naunyn's, schon seit vielen Jahren nachdrücklich auf die Notwendigkeit der quantitativen Einschränkung des gesamten Kostmaßes, auch der Eiweißnahrung, hingewiesen zu haben. Auch die experimentelle Forschung hat die Zuckerbildung aus Eiweiß im Organismus bewiesen. Heute dürfte Naunyn's Anschauung als ein ernstlich nicht mehr bestrittener wichtiger Grundsatz in der Therapie des Diabetes gelten. Neben dieser Beziehung der Größe der Zuckerausscheidung zur Größe des Eiweißumsatzes im allgemeinen zeigte sich bei unserem Patienten eine, wie mir scheint, wohl beachtenswerte Beziehung zwischen der Größe der Kohlenhydratzufuhr und dem sog. „Eiweißzucker" (= D), d. h. der nach Abzug der eingeführten Kohlenhydrate auf das Eiweiß zu beziehende Menge Harnzuckers.[1])

Die Methoden, die bei diesen und allen folgenden Untersuchungen in Anwendung kamen, waren: Zucker durch Polarisation (bei Oxybuttersäuregehalt vor und nach der Vergärung), Aceton nach Messinger-Huppert, wobei jeweilen 20 ccm (bei niederen Acetonwerten bis zu 100 ccm) Urin der zweimaligen Destillation (mit Essigsäure und Schwefelsäureansäuerung) unterworfen wurden. Titration mit $^1/_{10}$ Normal J-JK-Lösung, Zurücktitrieren mit Natriumthiosulfat (Stärkekleister als Indikator).

Bei Prüfung der Methode auf ihre Genauigkeit erhielt ich folgende Resultate:

Es wurden je 20 ccm einer Lösung von 3 g Aceton in 1 l Wasser das eine Mal direkt titriert, das andere Mal der doppelten Destillation unterworfen.

1. Resultat: Gebunden 61,6 ccm $^1/_{10}$ Normal J-JK, auf 1 l umgerechnet = 2,9784 g Aceton (Fehler 1 %).

2. Resultat: Gebunden 59,8 ccm $^1/_{10}$ Normal J-JK, auf 1 l umgerechnet = 2,891 g Aceton (Fehler 4 %).

β-Oxybuttersäure nach Bergell.

Eindampfen von 200 ccm schwach alkalisch gemachten Urins bis zur Sirupdicke, Ansäuren mit kristallinischer Phosphorsäure, mit Kieselgur zu trockenem Pulver verarbeitet, im Soxhlet'schen Apparat mit Äther

1) Sowohl dieses D wie der Quotient D:N (d. h. „Eiweißzucker" : Harnstickstoff) geben natürlich nur annäherungsweise eine Vorstellung, in welchem Maße der Eiweißumsatz an der Glykosurie beteiligt ist. Da wir wohl annehmen können, daß stets ein Teil der eingeführten Kohlenhydrate verbrannt wird, stellt der Differenzwert D stets nur das Minimum des auf Eiweiß beziehbaren Harnzuckers dar.

während 36 Stunden extrahiert. Ätherrückstand mit Wasser auf 20 ccm verdünnt, nach Entfärben mit Tierkohle (event. Bleikarbonat + H_2S) β-Oxybuttersäure polarimetrisch bestimmt.

Ammoniak nach Schlösing. Gesamtstickstoff nach Kjeldahl.

Patient hatte sich auf den ärztlichen Rat hin: wenig Kohlenhydrate und möglichst viel Fleisch und Fett zu genießen, eine überreichliche Nahrung angewöhnt. Man ließ den Patient zuerst, dem subjektiven Bedürfnis entsprechend, nach Wunsch Fleisch und Fett genießen, wobei das Genossene genau abgewogen wurde. Er nahm dabei ca. 150 g Schwarzbrot zu sich. Hierbei schied er aus am 3. Oktober 6870 ccm Urin, Zucker 2,5 % = 171 g, 4,5 g Aceton, 63,5 g β-Oxybuttersäure und 33,4 g N.

Nun wurde die Kohlenhydratzulage auf 100 g Schwarzbrot eingeschränkt. Gesamtkaloriengehalt um 5000. Die in der strengen Kost eingeführten unvermeidlichen Mengen Kohlenhydrate wurden mit 25 g in Berechnung gesetzt.[1])

	Urinmenge	% Zucker	Harnzucker	eingeführte Kohlenhydrate	D	Harn N	D : N
6. X.	4250	+3,5					
	nach Vergärung	−0,45					
		3,95	= 168 g	76,2 g	91,8 g	28,9 g	3,2
7. X.	5460	+2,8					
		−0,3					
		3,1	= 169 g	76,2 g	92,8 g	25,6 g	3,6

Bei gleichbleibender Kost Einschränkung der Kohlenhydrate auf 80 g Schwarzbrot.

8. X.	4356	+3,3					
		−0,27					
		+3,57	= 156 g	65,9 g	90,1 g	26,1 g	3,4
9. X.	5400	+2,8					
		−0,25					
		3,05	= 165 g	65,9 g	99,1 g	23,6 g	4,2

Weitere Einschränkung der Kohlenhydrate auf 50 g Schwarzbrot.

10. X.	4825	+2,9					
		−0,26					
		3,16	= 152 g	50,6 g	101,4 g	27,5 g	3,7
11. X.	4810	+3,3					
		−0,28					
		3,58	= 172 g	50,6 g	121,4 g	30,3 g	4,0
12. X.	5100	+3,2					
		−0,23					
		3,43	= 175 g	50,6 g	124,4 g	29,2 g	4,3

1) Die mit Gemüsen, im Fleisch als Glykogen etc. eingeführte Menge von Kohlenhydraten kann natürlich nur annähernd geschätzt werden. Da es sich bei der vorliegenden Frage nicht um den Quotienten D : N als absoluten Wert, sondern nur um die relative Verschiebung in dessen Werten handelt, wäre ein geringer Fehler ohne Einfluß auf die Schlußfolgerung.

Es zeigte sich demnach die interessante Tatsache, daß bei hoher Eiweißzufuhr die einseitige Kohlenhydrateinschränkung in ungünstigem Sinne sich bemerkbar machte. Der Wert des auf „Eiweiß" beziehbaren Harnzuckers (D) stieg von 98,8 g auf 124,4 g; der Quotient D:N mit einigen Schwankungen von 3,2 auf 4,3. Selbst die Gesamtmenge des Harnzuckers nahm im allgemeinen eher noch etwas zu. Die einseitige Kohlenhydratentziehung hatte demnach zur Folge, daß verhältnismäßig mehr auf „Eiweiß" zu beziehender Zucker ausgeschieden wurde. Wir werden Gelegenheit haben, bei Fall V (M.) noch einmal auf diese interessante Beobachtung zurückzukommen.

Einfluß der Kohlenhydratentziehung (und Gesamtkosteinschränkung) auf die Acidose.

Seitdem die nahe Beziehung zwischen Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr, oder besser gesagt der Kohlenhydratverbrennung im Organismus und der Ausscheidung der Acidosekörper (Oxybuttersäure und deren Derivate) aufgedeckt ist, wagt man bei intensiver Eisenchloridreaktion in Anbetracht des stets drohenden Komas meist nur ungern, die Menge der Kohlenhydrate in der Nahrung einzuschränken. Zwar warnt Naunyn[1]) auch in der Behandlung dieser Fälle eher von dem „Zuwenig" mit Bezug auf die Kohlenhydrateinschränkung, doch empfiehlt er im allgemeinen große Wachsamkeit und Vorsicht und rät an, die strenge Diät zu brechen, sobald die Acidose, nach der Eisenchloridreaktion beurteilt, länger als zwei bis drei Tage bestehen bleibt. Im vorliegenden Falle verschaffte die genaue quantitative Bestimmung der Acidosekörper gegenüber den angeführten Bedenken die nötige Sicherheit. Um der Ausbildung einer Acidose und deren Folgen entgegenzuwirken, wurde Natr. bicarbonicum in größeren Mengen verabreicht.

Bei freigewählter, reichlicher Kost (mit ungefähr 150 g Schwarzbrot) schied Patient aus:

	Urinmenge	Zucker	Aceton (+ Acetessigsäure)	Fe_2Cl_6-Reaktion	β-Oxybuttersäure	N
3. X. 06.	6870	2,5% = 171 g	4,5 g	sehr stark +	63,5 g	33,4
4. X.	5850	3,5% = 204,8 g	4,0 g	id.	48,7 g	30,4

Bei allmählicher Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr auf 50 g Schwarzbrot fiel die Oxybuttersäure binnen sieben Tagen auf 25 g. Patient verließ hierauf für drei Tage die Klinik. Beim Wiedereintritt wurde er gleich auf strenge Fleisch-Fettkost + 50 g Schwarzbrot ge-

1) Naunyn, l. c. p. 425.

setzt. Es entsprach die Einfuhr ca. 3200 Kalorien (ohne Abzug des durch den Harnzucker repräsentierten Kalorienwertes).

	Menge	Zucker (mit Einrechnung der Linksdrehung nach Vergärung)	Aceton	Fe_2Cl_6-Reaktion	β-Oxybuttersäure	Harn N	Eingenommen Natr. bic.
16. X.	4700	2,7 % = 127 g	4,8 g	sehr stark +	37,5 g	28,5 g	30 g
17.	4950	2,2 109 „	5,4 „	id.	22,4 „	24,2 „	id.
18.	4600	2,4 110 „	3,9 „	id.	10,5 „	28,5 „	id.
19.	4200	2,6 109 „	3,1 „	id.	8,8 „	27,3 „	id.
20.	5800	1,8 104 „	2,7 „	id.	16,8 „	25,8 „	id.
21.	4050	2,5 101 „	1,3 „	stark +	13,7 „	25,1 „	15 g
22.	3850	2,4 92 „	0,9 „	positiv	2,9 „	25,0 „	id.
23.	3400	2,7 92 „	1,1 „	id.	4,5 „	26,5 „	id.
24.	3650	2,2 80 „	1,5 „	id.	2,7 „	26,2 „	id.
25.	3200	3,2 102 „	1,4 „	id.	0,8 „	22,2 „	id.
26.	4200	2,3 94 „	1,3 „	id.	0(?) „	22,7 „	d.

Das konstante Fallen der Werte der Acidosekörper gestattete eine weitere Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr auf 25 g Schwarzbrot.

27. X.	3350	2,8 % = 94 g	1,2 g	positiv	0 g	23,4 g	15 g
28.	3050	2,4 73 „	1,3 „	id.	1,0 „	23,9 „	15 „

In den letzten Tagen war auch die Gesamtkost auf einen Wert von ungefähr 2500 Kalorien vermindert worden.

Es folgen nun zwei Tage sehr eingeschränkter Kost ohne Brotzulage (ca. 1450 Kalorien).

29. X.	1450	0,9 % = 13 g	0,9 g	stark +	1 g	7,1 g	15 g

Trotz geringer Gesamtausscheidung von Aceton und Acetessigsäure fiel hier infolge der starken Verminderung der Urinmenge die Eisenchloridreaktion wieder sehr intensiv aus.

30. X.	2300	0,8 % = 18 g	1,4 g	stark +	7 g	11,5 g	15 g

Am zweiten Schmaltag zeigt sich nun deutlich die Wirkung der Unterernährung und hauptsächlich des vollständigen Entzuges der Kohlenhydrate in einer Wiedervermehrung der Oxybuttersäure.

Wieder vermehrte (strenge) Kost (2300 Kalorien) + 25 g Schwarzbrot + 100 g Äpfel:

31. X.	2450	1,3 % = 32 g	1,8 g	stark +	3,9 g	11 g	15 g

Strenge Kost + 25 g Schwarzbrot, 200 g Äpfel + 250 g Milch:

1. XI.	3260	1,9 % = 62 g	1,3 g	stark +	13,6 g	14,6 g	15 g

Auffallend erscheint hier das Steigen der Oxybuttersäure bei vermehrter Kohlenhydratzufuhr.

Wegen unaufschiebbarer Geschäfte trat Patient (mit genauer Kostvorschrift) für kurze Zeit aus der Beobachtung.

Beim Wiedereintritt zeigten sich folgende Ausscheidungsverhältnisse (bei 72 g Kohlenhydrat- und ca. 3000 Kaloriengehalt der Nahrung):

19. XII.	3650	4,4 % = 160 g	1,6 g	stark +	10,9 g	23,0 g	20 g

Einiges Interesse verdiente das Verhalten der Acidosekörper bei vollständiger Nahrungsentziehung, bei vorwiegender Eiweiß- und bei vorwiegender Fettkost.

Patient erhielt am 19. Dezember abends 7 Uhr die letzte Nahrung; von da bis am 21. Dezember 12 Uhr mittags nahm er, mit Ausnahme von 415 g Salat, nichts zu sich.

Hungertag	Menge	Zucker (mit Einrechnung der Linksdrehung nach Vergärung)	Aceton	Fe_2Cl_6-Reaktion	β-Oxybuttersäure	Harn N	Eingenommen Na-Bikarb.
20. XII.	1450	1,8 % = 26 g	0,6 g	stark +	4,5 g	11,7 g	20 g

Strenge Kost (vorwiegend Eiweiß, d. h. Eiweiß 272 g, Fett 182 g, unvermeidliche Kohlenhydrate 13,5 g, Kalorien 2815). Letzte Nahrungsaufnahme abends $5^1/_2$ Uhr.

21. XII.	2700	2,2 % = 59 g	1,1 g	stark +	3,6 g	22,2 g	Kein $NaHCO_3$

Strenge Kost (vorwiegend Fett) Eiweiß 52,7 g, Fett 269 g, unvermeidliche Kohlenhydrate 14,5 g, Kalorien 2774:

22. XII.	1200	1,2 % = 14 g	0,3 g	stark +	2,5 g	14,9 g	id.

Patient wurde nun vor Austritt aus der Klinik auf eine für die in Aussicht stehende angestrengte Tätigkeit angemessene Fleisch-Fettkost mit geringem Kohlenhydratgehalt (44 g) gesetzt. Dabei wurden 400 Kalorien als mutmaßlicher durch die Glykosurie bedingter Verlust in Berechnung gesetzt. Am letzten Beobachtungstag schied Patient aus:

	Menge	Zucker %	Zucker absol. Menge	Aceton	Fe_2Cl_6-Reakt.	Oxybutters.	Harn N
26. XII.	1900	4,3	82 g	0,9 g	schwach +	2,8 g	25,4 g

Demgegenüber sei nochmals einer der Tage nach dem erstmaligen Eintritt in die Klinik angeführt; bei freigewählter Kost:

3. X.	6870	2,5	171 g	4,5 g	sehr stark +	63,5 g	33,4 g

Beim Eintritt des Patienten am 27. September betrug sein Körpergewicht 60,7 kg, beim Austritt am 27. Dezember 60,5 kg.

Es handelte sich also im vorliegenden Falle um einen Diabetiker, der kurz vor Eintritt in die Klinik zweimal in kurzem Intervall schwerer erkrankt war. Die Störungen (Ohnmachtsanfall mit daran sich anschließendem achttägigen Unwohlsein mit Brechneigung, dann zweitägige Anurie mit Brechreiz) mußten wohl als Anzeichen des drohenden Komas aufgefaßt werden. Beim erstmaligen Eintritt in die Klinik schied Patient bei selbstgewählter reichlicher Kost aus: 171 g Zucker, 4,5 g Aceton (+ Acetessigsäure), 63,5 g β-Oxybuttersäure.

Bei strenger Kost + 50 g Schwarzbrot (16. X.) wurden:

127 g Zucker, 4,8 g Aceton (+ Acetessigsäure), 37,5 g β-Oxybuttersäure ausgeschieden.

Eine beträchtliche Menge Zucker mußte folglich aus Eiweiß stammen. Es handelte sich demnach um einen sehr schweren Fall von Diabetes. Die diätetischen Maßnahmen wurden dementsprechend unter steter genauer, quantitativer Kontrolle der Ausscheidungsverhältnisse getroffen. Deren Verlauf war ein so günstiger, daß

ohne Gefahr eine energische Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr (bei gleichzeitiger Verminderung der Gesamtkost) vorgenommen werden konnte. Beim Austritt aus der Klinik schied Patient bei 44 g Kohlenhydratgehalt der Nahrung aus:

82 g Zucker, 0,9 g Aceton (+ Acetessigs.), 2,8 g β-Oxybuttersäure,

nachdem als Minimalwerte im Verlauf der Behandlung bei eingeschränkter strenger Kost ohne Brotzulage (ca. 1450 Kalorien) erreicht worden waren

13 g Zucker, 0,9 g Aceton (+ Acetessigs.), 1,0 g β-Oxybuttersäure.

Das günstige Resultat blieb auch nach Austritt aus der strengen ärztlichen Beobachtung dank der Energie und Intelligenz des Patienten bis jetzt, d. h. noch nach Verlauf eines Jahres bestehen.

Patient verreiste mit genauer Verordnung (entsprechend der am 26. Dezember erhaltenen Kost) in eine schöne und arbeitsreiche Stellung nach Portugal. Nach seinen Berichten lebte er nach Möglichkeit den ärztlichen Vorschriften nach und hatte sich dabei stets wohl gefühlt. Urinbefund Ende Juli 1907 (Untersuchung im Hygiene Institut zu Porto):

Urinmenge 2800 ccm, Zucker 3,4 % = 95 g, Aceton ?.

Patient war laut liebenswürdiger Mitteilung des Herrn Prof. Friedr. Müller Ende Dezember 1907 für drei Tage zur Beobachtung auf dessen Privatabteilung. Er schied bei strenger Kost plus 60 g Weißbrot in 1870 ccm Urin 67,3 g Zucker aus. Acetessigsäurereaktion nur schwach positiv. Das Aussehen des Patienten war vorzüglich; er wünschte stürmisch zu heiraten.

Unsere Beobachtung zeigt also, daß auch in Fällen schwerster Acidose die energische Einschränkung der Kohlenhydrate auf ein Minimum (neben der Reduktion der Gesamtkost auf den nötigen Kalorienwert) einen sehr günstigen Einfluß haben kann, daß unter diesen diätetischen Maßnahmen nicht nur keine Vermehrung der Acidosekörper einzutreten braucht, sondern unter Umständen die Acidose sogar fast ganz zum Verschwinden gebracht werden kann.

Die Vorsicht, die bei starker Eisenchloridreaktion mit Rücksicht auf die Acidose resp. das Koma geboten erscheint, läßt allerdings die durchgeführte Behandlung nur dann als nicht gewagt erscheinen, wenn man sich stets durch die quantitative Bestimmung der Acidosekörper darüber orientiert hält, wie der Organismus auf die Kohlenhydratentziehung reagiert. Nur aus dem Verhalten der Eisenchloridreaktion allein konnte in unserem Falle zu Beginn kein Aufschluß erhalten werden, da sie lange Zeit infolge der großen Menge der Muttersubstanz der Acetonkörper, der β-Oxybuttersäure, so intensiv ausfiel, daß eine Abnahme der Oxybuttersäure aus ihr nicht hätte geahnt werden können.

Auch ist die Stärke der Reaktion wohl ein Ausdruck für den prozentischen Gehalt, nicht aber für die allein hier in Frage kommende absolute (24stündige) Menge der Acetessigsäure. Die Stärke der Reaktion allein kann also bei wechselnder Urinmenge, wie sie z. B. bei starken Kosteinschränkungen vorkommen kann, zu falschen Schlüssen, bzw. unbegründeter Besorgnis führen, wie nachstehendes Beispiel zeigen mag:

	Urinmenge	Aceton (+ Acetessigs.)	Fe_2Cl_6-Reakt.	β-Oxybutters.
28. X.	3050 ccm	1,3 g	mäßig stark +	1,0 g
29. X.	1450 „	0,9 „	intensiv	1,0 „

Hier gab der Urin trotz verminderter Gesamtmenge des Acetons (+ Acetessigsäure) infolge stark herabgesetzter Urinmenge und dadurch bedingter höherer Konzentration stärkere F_2Cl_6-Reaktion.

Eine durch solche an sich mühsamen und zeitraubenden Untersuchungen kontrollierte Diabetesbehandlung ist allerdings nur dann durchführbar, wenn ein gut eingerichtetes Laboratorium zur Verfügung steht.

Es empfiehlt sich, das individuelle Verhalten des betreffenden Organismus bei nicht vollständig freier Kost zu beobachten und erst dann, wie es in unserem Falle geschehen ist, zur absolut strengen Kost überzugehen. Selbst die Einschaltung eines Hungertages erscheint, wie auch Naunyn betont, und wie aus unseren Untersuchungen ersichtlich ist, auch bei starker Acidose nicht kontraindiziert.

Wenn wir uns nun fragen, wie denn die günstige Wirkung der Kohlenhydrateinschränkung auf die Acidose zu erklären sei, so ist eine erschöpfende Antwort darauf vorderhand kaum zu geben. Zu einem Teil beruht sie sicherlich darauf, daß durch die Schonung des Zuckerumsetzungsvermögens der Organismus (die zuckerumsetzenden Zellen?) die z. T. verloren gegangene Funktion wieder erlangt. Zwar faßt v. Noorden[1]) diejenigen Diabetiker, bei denen bei 50 bis 70 g Kohlenhydrat 1—2 g Aceton und mehr ausgeschieden wird, die Reaktion mit Eisenchloriod positiv ist und dauernd Oxybuttersäure anwesend ist, zu einer Gruppe zusammen, bei der die Ausscheidung der Acetonkörper in weitem Umfange unabhängig von der Nahrung sei, da es bei dem fast vollständigen Verlust der Fähigkeit des Organismus, Kohlenhydrate zu verbrennen, gleichgültig sei, ob die Nahrung Kohlenhydrat enthalte oder nicht. Nun wissen wir aber in Fällen, bei denen die Menge Harnzuckers die eingeführten Kohlenhydrate übertrifft, nur, wieviel Zucker der normalen Verbrennung entgangen, nicht aber, wieviel davon aus den eingeführten Kohlenhydraten, wieviel aus Eiweiß stammt. In unserem Falle äußerte sich nun die Kohlenhydrateinschränkung in

1) v. Noorden, l. c. p. 114.

der Weise günstig, daß (bei nun gleichbleibender verminderter Kohlenhydratzufuhr) die Gesamtmenge Harnzuckers allmählich fiel, d. h. der Überschuß des Harnzuckers über die Menge eingeführter Kohlenhydrate (= „Eiweißzucker") abnahm. Trotz verminderter Zufuhr wurde absolut doch mehr von der Menge der im Gesamtstoffwechsel auftretenden Kohlenhydratgruppen normalerweise zu CO_2 und H_2O verbrannt. Die bessere Verwertung der in den Stoffwechsel eintretenden Kohlenhydratgruppen übte die bekannte günstige Rückwirkung auf die Acidose aus. Es kann aber die rasche Herabsetzung der Acetonkörperausscheidung kaum allein aus der besseren Verwertung der Kohlenhydrate erklärt werden, denn dafür war jene zu intensiv, die Verminderung der Zuckerausscheidung zu gering, auch gingen beide Erscheinungen einander zu wenig parallel. Es dürfte die Kohlenhydratentziehung (unter bestimmten individuellen Verhältnissen) noch in anderer, vorderhand noch nicht ganz klar liegender Weise günstig auf die Acidose einwirken. Jedenfalls ist auch die Einschränkung der Gesamtkost auf das eben notwendige Maß von unverkennbar günstigem Einfluß.

Aus der Beobachtungsreihe von Fall IV verdienen noch folgende zwei Punkte kurze Hervorhebung:

1. Die niederen Werte der Acidosekörper bei Fettnahrung z. B. am 22. Dezember (im Gegensatz zu dem Verhalten von Fall V (Matt.)).

2. Das starke Sinken der Zuckerausscheidung ebenfalls bei vorwiegender Fettzufuhr; an diesem Tage sank die Größe der Glykosurie sogar unter diejenige des Hungertages (20. Dezember). Trotz der Kürze der Untersuchungsperiode scheint daraus hervorzugehen, daß in diesem Falle schweren Diabetes Zucker aus Fett nicht gebildet wurde.

Es bot sich Gelegenheit, das bei diesem Falle beobachtete Verhalten der Zuckerausscheidung bei großer Eiweißzufuhr einerseits, einseitiger Reduktion der Kohlenhydrate andererseits, sowie den Einfluß der Kohlenhydratentziehung auf die Acidose bei folgendem Falle nachzuprüfen:

Fall V. Matt., 38 Jahre, Steinhauer (Basler Klinik).

Die Anamnese ergibt (bis zum Beginn des jetzigen Leidens) nichts Besonderes. Vor 2 Jahren Einsetzen allgemeiner Schwäche, zeitweiser Herabsetzung der Sehkraft, großen Durstes, häufigen Urindranges. Der Zustand ist seit einem Jahre stationär.

Status: Auffallend große, tatzenartige Hände, große, plumpe Füße, Unterkiefer vorstehend, groß. Zunge ebenfalls außergewöhnlich massig. Tiefe, rauhe Stimme. Es handelt sich um einen typisch akromegalischen

Habitus. (Patient und seine Frau geben aber an, daß dieses Mißverhältnis in der Größe der verschiedenen Körperteile immer so bestanden habe. Eine Photographie, die vor 7 Jahren aufgenommen war, zeigt sie denn auch bereits.)

Keine Hemianopsie, keine Atrophie des Sehnerven.

Geringes Fettpolster, keine Ödeme. Körpergewicht 75,9 kg.

Urinbefund bei gewöhnlicher Kost:

Menge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker absol. Menge	Harn N	NH_3	Aceton	Fe_2Cl_6	β-Oxybuttersäure	Eiweiß
3070	1040	7,34	= 225 g	21,8 g	2,0 g	5,6 g	sehr stark +	5,5 g	0

Auffallenderweise stand die Menge der Oxybuttersäure in keinem Verhältnis zu den hohen Acetonwerten (5,6 und 6,1 g an den ersten beiden Tagen). Zum Vergleich mögen die Werte des Falles IV herangezogen werden, der bei 4,0 und 4,5 g Aceton Oxybuttersäure von 48,7 und 63,5 g zeigte. Bei einigermaßen ausgesprochener Acetonurie übertrifft die Menge der Oxybuttersäure diejenige von Aceton (+ Acetessigsäure) meist um ein Vielfaches (vide u. a. auch Magnus-Levy,[1]) v. Noorden[2]). So mußte das Verhältnis von Oxybuttersäure zum Aceton in unserem Falle immerhin auffallend erscheinen. Mit dem Sinken der Acetonmengen auf niedere Werte verschwand die Oxybuttersäure bis auf Mengen, die nicht mehr genau quantitativ bestimmt werden konnten, aus dem Urin. Auch die direkte Bestimmung des vergorenen Urins ergab keine bestimmbare Linksdrehung mehr. Dabei fanden sich noch Werte für Aceton (+ Acetessigsäure) bis zu 3 g. Es wurden im vorliegenden Falle demnach die Acidosekörper in auffallend starkem Maße als Acetessigsäure und Aceton ausgeschieden, es handelte sich vorwiegend um eine Acetonurie resp. Diaceturie im engeren Sinne.

In Anbetracht der außerordentlich starken Aceton- und Eisenchloridreaktion wurde bei der Diäteinschränkung nur sehr vorsichtig und unter steter Kontrolle der quantitativen Ausscheidungsverhältnisse vorgegangen. Diese letzteren zeigten allerdings, wie erwähnt, die relative Gutartigkeit der Acidose im allgemeinen. Betrachten wir vorerst die Beziehung von Eiweiß und Kohlenhydratzufuhr in ihrer Rückwirkung auf den Quotienten D : N („Eiweißzucker" : Harnstickstoff).

8./10. II. 1907. 3 Tage gewöhnliche Krankenhauskost. Dabei werden ausgeschieden:

Zuckermengen	Aceton	β-Oxbuttersäure
225, 268 u. 255 g	5,6, 6,1 u. 5,4 g	5,5, 4,2 u. 7,6 g

Nun folgte strenge Fleisch + Fettkost + 150 bis 169 g Kohlenhydrate (ca. 3000 Kalorien ohne Abzug des durch die Glykosurie bedingten Kalorienverlustes):

1) Magnus-Levy, Pathol. d. Stoffwechsels, II. Aufl. Bd. I 1906 p. 181 u. 182.

2) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin, p. 114.

	Eingeführt: Eiweiß	Eingeführt: Kohlenhydrate	Harnzucker	Differenz von Harnzucker minus eingeführte Kohlenhydrate = D	N	D/N	Aceton	β-Oxybuttersäure
11. II.	166 g	150,6	214	63,4	29,6	2,2	2,78	8,1
12. „	207 „	169,5	214	44,5	31,6	1,4	4,08	18,1
13. „	202,3 „	160,0	205	45,0	33,8	1,3	5,67	(?)
14. „	200,2 „	160,0	164	4,0	31,0	0,1	(?)	7,0

Bei dieser, dem Bedürfnis ungefähr entsprechenden Kalorienzufuhr trat unter dem Einfluß der Kohlenhydratverminderung (auf 150—169 g) und der dadurch bedingten Schonung des Zuckerumsetzungsvermögens eine rasche Besserung in der Kohlenhydratausnutzung ein. Es sank die absolute Menge Harnzuckers, besonders aber die über die Kohlenhydratzufuhr hinaus ausgeschiedene Menge („Eiweiß")-Zuckers von 63,4 auf 4,0; demgemäß auch das Verhältnis D:N („Eiweißzuckers" : Harnstickstoff) von 2,2 auf 0,1.

Nun wurde bei gleichbleibender Kohlenhydratgabe (160 g) die Eiweißzufuhr von 200 auf 300, und auch die Fettzufuhr etwas gesteigert (Kalorien 3800):

15. II.	305 g	160 g	195	35,0	37,5	0,9	4,5	4,0

Der Zuckerverlust stieg, desgleichen D:N (= 0,9).

Hierauf wurde bei relativ hohen Eiweißmengen die Kohlenhydratzufuhr auf 99,2 vermindert.

16. II.	244,2 g	99,2 g	180	80,8	37,8	2,1	4,9	4,5

Der ausgeschiedene Zucker fiel nur von 195 auf 180, D dagegen stieg auf 80,8 und demgemäß D:N auf 2,1.

Nun für 3 Tage 87,2 g Kohlenhydrate.

17. II.	275,8 g	87,2 g	115	27,8	25,2	1,1	2,9	2,5
18. „	235,8 „	87,2 „	90	2,8	34,7	0,1	2,4	8,7
19. „	275,8 „	87,2 „	84	—	25,5	0	3,1	17,4

Bei gleichbleibender Kost machte sich nun eine rasche Besserung des Zuckerausnützungsvermögens geltend, die Harnzuckermenge fällt auf 84 und D wird = 0, d. h. es wird weniger Zucker ausgeschieden als Kohlenhydrat eingeführt.

Weitere Einschränkung der Kohlenhydrate:

20. II.	233,8 g	71,5 g	100	28,5	35,0	0,8	3,6	11,8
21. „	271,8 „	55,8 „	89,9	34,1	36,4	0,9	3,7	13,7

Als ganz auffallende Erscheinung wird daraufhin auch absolut mehr Zucker ausgeschieden. Die Menge Harnzuckers übersteigt wieder beträchtlich die Menge eingenommener Kohlenhydrate. D:N steigt auf 0,9.

Bei gleichbleibender Kohlenhydratzufuhr wird nun die Eiweißmenge vermehrt (zwischen 3800 und 4300 Kalorien):

22. II.	283,2 g	55,8 g	113	57,2	39,8	1,4	4,5	12,4
23. „	323 „	55,8 „	93,6	37,8	29,9	1,2	5,3	15,8
24. „	283 „	55,8 „	110	54,2	39,7	1,4	5,7	10,5

Der Quotient steigt auf 1,4.

Daraufhin wird die Eiweißzufuhr (bei konstanter Kohlenhydratgabe) reduziert (zwischen 2300 und 2700 Kalorien):

	Eingeführt		Harnzucker	D	N	D/N	Aceton	β-Oxybuttersäure
	Eiweis	Kohlenhydrate						
25. II.	215	55,8	85,0	29,2	36,6	0,8	3,9	1,5
26. „	182,8	55,8	84,0	28,2	32,0	0,9	2,8	0
27. „	215,0	55,8	35,4	—	29,6	—	1,9	0

Es fällt die Menge Harnzuckers auffallend stark, bis beträchtlich unter die Menge eingeführter Kohlenhydrate, D also gleich 0. Nebenbei sei noch auf die bedeutende Verminderung der Acidosekörperausscheidung aufmerksam gemacht.

Nun erfolgt Einschränkung der Kohlenhydrate bei mäßiger Eiweißzufuhr (Gesamtkalorien zwischen 2200 und 2600):

28. II.	178,8	24,5	18,2	—	27,6	—	0,8	0
1. III.	211,1	24,5	30,0	5,5	32,0	0,2	2,2	1,2
2. „	178,8	24,5	16,0	—	31,8	—	1,8	0
3. „	211,1	24,5	6,0	—	23,9	—	1,6	0
4. „	178,8	24,5	4,6	—	28,6	—	1,5	0

Es sei noch kurz erwähnt, daß die Schwankungen in der Eiweißzufuhr an den einzelnen Tagen davon herrühren, daß, um den Patienten der einförmigen Kost nicht überdrüssig werden zu lassen, bei sonst gleicher Kost den einen Tag Rindfleisch, den anderen Kalbfleisch verabfolgt wurde.

In der letzten Versuchsreihe machte sich die Kohlenhydrateinschränkung bei mäßiger Eiweißzufuhr nur in günstiger Weise geltend. Die Glykosurie verschwand fast ganz. Auch die Ausscheidung der Acidosekörper sank noch weiter.

Wir erkennen aus dieser Versuchsreihe nicht nur die Bedeutung der Einschränkung der Eiweißstoffe für die Entzuckerung im allgemeinen und die günstige Beeinflussung der Acidose wieder, sondern es tritt auch die schon bei Fall IV (Sch.) beobachtete Erscheinung noch deutlicher hervor, daß durch einseitige Einschränkung der Kohlenhydrate bei zu reichlicher Eiweißernährung eine Verschlimmerung der Ausscheidungsverhältnisse eintreten kann, so daß die Differenz von Harnzucker und eingeführten Kohlenhydraten (d. h. die Menge des auf „Eiweiß zu beziehenden Zuckers“ = D) und damit der Quotient D:N steigt (16. und 20., 21.). Ja es kann dabei sogar die absolute Menge Harnzuckers in paradoxer Weise zunehmen (20. und 21.). Von gleichsinnigem Einfluß ist die intensive Steigerung der Eiweißzufuhr bei relativ geringen Kohlenhydratmengen (15. und 22.—24.). Es ist demnach in der Diabetesbehandlung unter gewissen Umständen der Eiweißeinschränkung mehr Bedeutung beizumessen, als der Verminderung der zugeführten Kohlenhydrate.

Neben diesem steigernden Einfluß der einseitigen Kohlenhydrat-

entziehung (bei übermäßiger Nahrungszufuhr) auf den Quotienten D:N kann sich aber im weiteren Verlauf auch der günstige Einfluß der Kohlenhydratentziehung an sich auf das Zuckerumsetzungsvermögen geltend machen. So sahen wir in obigen Untersuchungen im Gegensatz zu Fall V bei nun gleichbleibender verminderter Kohlenhydratzufuhr die vorerst vermehrte Menge Harnzucker verhältnismäßig rasch absinken (vide 16.—19. Februar).

Nach einer seit obigen Untersuchungen veröffentlichten Versuchsreihe von W. Falta und A. Gigon[1]) kamen die Autoren auf einem anderen Wege zu ganz ähnlichen Beobachtungen. Sie superponierten zu einer Standardkost von mäßigem Kohlenhydratgehalt Eiweiß und fanden, daß nun das Verhältnis des mehrausgeschiedenen Zuckers zum mehrausgeschiedenen Stickstoff Werte bis 6:1 aufwies, sie schlossen daraus auf eine besondere Empfindlichkeit gegen vermehrte Eiweißzufuhr und führten diese auf eine Verschlechterung der Assimilationsfähigkeit für Kohlenhydrate zurück. In einem anderen Falle sahen sie, daß nach Superposition von Kohlenhydraten immer nur ein Teil der Kohlenhydrate wieder im Harn erschien, während nach Superposition von Eiweiß obiger Quotient anstieg.

Ich möchte mich auf die Mitteilung der gemachten Beobachtung beschränken und mich vorderhand einer theoretischen Erklärung enthalten, wie wir die unter den erwähnten Umständen konstatierte in Relation zur Einheit Stickstoff sich zeigende Mehrausscheidung von Zucker zu deuten haben. An sich fände sie Erklärung durch die Bildung von Zucker aus Fett, durch Retention von N, durch Schädigung des Zuckerumsetzungsvermögens. Auch die Annahme, daß selbst in Fällen schwersten Diabetes, bei denen die Zuckerausfuhr die Menge eingeführter Kohlenhydrate bei weitem übertrifft, doch stets ein Teil der letzteren verbrannt wird, würde an sich eine Erhöhung des Quotienten bei Kohlenhydrateinschränkung erklären. In diesem Falle wäre aber stets wenigstens die absolute Menge Harnzuckers verringert. — Schließlich könnte man noch an eine Wechselbeziehung zwischen Kohlenhydratverbrennung und Eiweißabbau denken.

Verhalten der Acidosekörper.

Vorerst ist die deutliche Vermehrung der Acidosekörper bei gleichbleibender Kohlenhydratzufuhr und vermehrter Eiweißzufuhr

1) W. Falta u. A. Gigon, Zeitschrift für klin. Med. Bd. 61 1907 H. 3/4 p. 297.

(22.—24. Februar) bemerkenswert. Als ursächliches Moment wirkte neben dem dabei auftretenden größeren Zuckerverlust möglicherweise auch der etwas größere Fettgehalt der Nahrung begünstigend mit, da, wie wir sehen werden, der Patient außerordentlich stark auf Fettvermehrung reagierte. In auffälliger Weise wirkte die Eiweißverminderung (25.—27. Februar) günstig ein. Die gleiche vorteilhafte Wirkung hatte auf die Dauer die Kohlenhydratentziehung, während sie anfänglich bei hoher Eiweißzufuhr eher eine leichte Vermehrung zur Folge hatte (20. und 21. Februar).

In diesem Falle dürfte die günstige Beeinflussung der Acidosekörperausscheidung trotz einiger nicht recht erklärlicher Schwankungen auf das durch die Schonung erstarkte Umsetzungsvermögen zurückgeführt werden. Je mehr die aus dem Eiweiß stammenden (N-freien) Kohlenhydratkomplexe und die eingeführten Kohlenhydrate zur Deckung des Kalorienbedürfnisses herangezogen wurden, um so tiefer sanken die Werte der Acidosekörper. Wir lassen kurz die Gegenüberstellung der Befunde zur Zeit des Eintritts in die Klinik und der Ausscheidungsverhältnisse bei der Entlassung des Patienten aus der diätetischen Behandlung folgen.

Es wurden ausgeschieden:

		Zucker	Aceton	β-Oxybuttersäure
8./10. II.	Bei gewöhnlicher Kost	225—255 g	5,4—6,1 g	4,2—7,6 g
		im Maximum		
11./14. II.	Bei strenger Kost (201 g Eiweiß) + 150—169 g Kohlenhydraten (= ca. 3000 Kalorien — 880 Kalorien des Harnzuckers = 2120 Kalorien).	214 g	4,08 g	18,1 g
24. IV.	Bei der Entlassung bei strenger Kost (218 g Eiweiß) + 34,6 g Kohlenhydraten (= ca. 2355 Kalorien)	0 g	0,15 g	0 g

Während also beim Eintritt in die diätetische Behandlung die Zuckerausscheidung die Menge eingeführter Kohlenhydrate um 45 bis 64 g übertraf und der Urin reichliche Mengen Acidosekörper enthielt, wurden beim Austritt bei ungefähr gleicher Eiweiß- und Gesamtkalorieneinnahme 34,6 g Kohlenhydrate anstandslos verbrannt und die Acetonurie war fast ganz verschwunden.

Wir erkennen daraus den außerordentlich günstigen Einfluß, den die Kohlenhydratentziehung im Gesamtverlauf der Behandlung auf das Zuckerumsetzungsvermögen und die Ausscheidung der Acidosekörper hatte.

Einfluß des Nahrungsfettes auf die Acidose (Ausscheidung von β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton).

Da in diesem Falle vermehrte Fettzufuhr ganz im Gegensatz zu Fall IV (Sch.), dessen Verhältnisse zum Vergleiche hier kurz noch einmal erwähnt werden mögen:

		Aceton	β-Oxybuttersäure
21. XII. 06.	Bei 2815 Gesamtkalorienwert 272 g Eiweiß, 182 g Fett (Butter u. Speck), 13,5 g Kohlenhydrate	1,1 g	3,6 g
22. XII.	Bei 2774 Kalorien 52,7 g Eiweiß, 269 g Fett, 14,5 g Kohlenhydrate	0,3 g	2,5 g
23. XII.	2850 Kalorien, 223 g Eiweiß, 196 g Fett, 27 g Kohlenhydrate	0,9 g	3,4 g

eine ganz beträchtliche Vermehrung der Acetonurie im Gefolge hatte, wurde dieses auffällige Verhalten einer besonderen Untersuchung unterzogen. Die Auffassung von der Herkunft der Acidosekörper hat mancherlei Wandlungen durchgemacht. Während man sie anfänglich bekanntlich von Eiweiß herleitete, wurden später fast allgemein die Fette als alleinige Muttersubstanz angesprochen. Nach den neusten Untersuchungen von G. Embden, Baer und Blum ist es nun allerdings sehr wahrscheinlich gemacht, daß doch auch gewisse Abbauprodukte des Eiweißes sich an der Bildung der Acidosekörper beteiligen können. Immerhin darf auch jetzt noch der Satz als wohlbegründet aufgestellt werden, daß die Bedingungen für das vermehrte Auftreten der Acetonkörper im Urin (und in der Atmungsluft) dann gegeben sind, wenn der Organismus im Stoffwechsel bei Mangel an Kohlenhydraten sein Kalorienbedürfnis aus Fett deckt. Damit ist aber nicht ohne weiteres die Frage gelöst, wie wir uns bezüglich der Fette in der diätetischen Therapie des schweren Diabetes verhalten sollen, da die Intensität der Fettverbrennung wohl vom Bedürfnis der Zellen, nicht aber oder nur unwesentlich von der Zufuhr bestimmt wird. Teils auf Grund dieser Überlegung, teils durch die praktische Erfahrung geleitet, sehen Magnus-Levy[1]), v. Noorden[2]), Naunyn[3]) keine Veranlassung, die in der Ernährungstherapie der schweren Diabetiker so wertvollen Fette einzuschränken. Im allgemeinen handelte es sich denn auch bei den Untersuchungen, die sich mit der nahen Beziehung der Acetonkörper zu den Fettsubstanzen befaßten, nur um eine Steigerung der Ausscheidung von Oxybuttersäure und deren Derivate, die praktisch

1) Magnus-Levy, v. Noorden's Handb. d. Path. d. Stoffwechsels. II. Aufl. I. Bd. p. 183.

2) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 4. Aufl. Berlin 1907 p. 111.

3) Naunyn, l. c.

kaum ins Gewicht fallen. Von beträchtlicherer Vermehrung der Acetonkörper unter großer Fettzufuhr möchte ich die Beobachtungen von Loeb[1]), Mohr[1]) und Schwarz[2]) erwähnen.

Loeb fand bei 70 g Butter und 300 ccm Rahm im Urin	an Aceton	1,03 g	β-Oxybutters. 1,5 g
		1,0	1,4
bei sonst gleicher Kost und 300 g Butter als Maximalwerte		2,28	13,2
		2,05	14,0
als Minimalwerte		1,52	8,5
		1,51	7,2
Mohr bei sonst gleichbleibender Kost + 70 g Fett	Aceton	2,4 g	β-Oxybutters. 2,7 g
250 „ „		3,2	8,4

Schwarz, der zuerst den Einfluß der Fettfütterung auf die Acetonausscheidung mit der Atmungsluft an schweren Diabetikern prüfte, fand unter großen Buttergaben eine recht beträchtliche Vermehrung der Gesamtausscheidung (durch Lunge und Niere), nämlich eine tägliche Vermehrung um mehrere Dezigramme, in einem Falle sogar um 3 g, einmal sogar 4,2 g. Ein Fall dagegen blieb ohne jede Mehrausscheidung.

Unser Fall (V. Matt.) nun zeigte eine ganz auffallende Beeinflußbarkeit der Acetonausscheidung durch die Fettzufuhr. Da alles Wesentliche aus der Kurve III hervorgeht, kann ich mich kurz fassen. Die Standardkost bestand aus 100 g Käse, 4 Eiern, 250 ccm Milch und 200 g Gemüse. Dazu bekam er einen Tag gesottenes Rindfleisch, den anderen gebratenes Kalbfleisch. An den Tagen mit geringerer Fettzulage erhielt Patient 400 g Fleisch, an denjenigen reichlicherer Fetteinfuhr nur 300 g, um die Gesamtkalorienzahl nicht gar zu hoch zu treiben. Der Urin war mit Ausnahme von zwei Tagen (20. und 21.) stets zuckerfrei. An jenen beiden Tagen wurden 22,8 g und 32 g Dextrose ausgeschieden.

Bei Zugabe von 147—176 g Fett zur Standardkost schied Patient 1,5—1,76 g Aceton (+ Acetessigsäure) aus. Mit der Erhöhung der Fettzufuhr auf 311—334 g wurden Acetonwerte von 2,71—4,15 gefunden. Bei Rückkehr zur vorerwähnten Fettzulage sank auch die Acetonurie wieder fast genau auf die früheren Werte (1,71—1,94). Bei 292—314 g Fett wurde im Maximum 4,05 g Aceton bestimmt, bei Erhöhung der Fettzugabe auf 368—391 g steigt der Wert bis auf 8,9 g. Nur zwei Tage, an denen reichlich Wein verabfolgt wurde, fallen aus dem Kurvenverlauf aus. Wir werden noch darauf zurückkommen. Bei Verminderung der Fettgabe auf 146—168 g sinkt der Acetonwert rasch auf 2,48 g.

1) L. Mohr u. A. Loeb, Zentralbl. f. Stoffw. u. Verd. Krankh. 3. Jahrg. 1902 p. 193.

2) Schwarz, Verhandl. d. 18. Kongr. für inn. Med. Wiesbaden 1900 p. 480.

Bei weiterer Einschränkung und Zugabe von 36 g Kohlenhydrate (Milch) verschwindet die Acetonurie fast ganz.

Wir sehen also eine starke Steigerung der Acetonwerte (+ Acetessigsäure) bei Fettvermehrung und zwar, wie ich gegenüber den anderen Beobachtungen, die sich vorwiegend auf Butter (niedere Fettsäuren) bezogen, besonders hervorheben möchte, auch bei Zufuhr von Speck. Ja, der maximale Wert von 8,9 g wurde gerade bei reichlicher Speckzulage erreicht.

Man kann sich allerdings fragen, ob die an jenem Tage zum erstenmal wieder aufgetretene Zuckerausscheidung (22,8 g) resp. die sie bedingende Herabsetzung der Zuckerverbrennung nicht auch einen Einfluß auf die Acetonsteigerung gehabt habe. Daß dieser Fehler im vorliegenden Falle nicht wesentlich in Betracht kam, geht aus dem Fallen des Acetonwertes am nächsten Tag (21.) bei noch etwas gesteigerter Zuckerausscheidung (32 g) hervor. Eher bin ich geneigt, an eine schädliche Nachwirkung des anfänglich acetonvermindernden Alkohols zu denken.

Die hier beobachtete intensive Steigerung der Acetonwerte unter vermehrter Fettzufuhr ist um so auffälliger, als das Kalorienbedürfnis durch die übrige Nahrung zum größeren Teil gedeckt war, man also nach den Gesetzen des Stoffwechsels annehmen mußte, daß im besten Falle nur ein kleiner Teil des Nahrungsfettes sich am Stoffumsatz beteiligte. Wie nun auch die Tatsache zu erklären ist, so zeigt dieser Fall, wie außerordentlich verschieden die einzelnen Diabetiker auf diätetische Verordnungen derselben Art, in diesem Falle Fettzufuhr, reagieren.

Fall IV (Sch.) hatte nicht die geringste Vermehrung der Acidosekörper auf Fettzulage gezeigt. Ebenso verhielt sich ein weiterer Fall (XI, Frl. B.). Am Vortage schied Patientin 0,5 g Aceton und 4,8 g Oxybuttersäure, bei Zulage von 100 g Speck, 0,45 g Aceton und 2,2 g Oxybuttersäure aus.

Es verdient diese starke individuelle Verschiedenheit im Verhalten der Diabetiker auf Fettzufuhr auch vom praktischen Standpunkt aus entsprechende Würdigung.

Die in diesem Falle beobachtete Vermehrung der Acidosekörperausscheidung auf Fettzufuhr war allerdings praktisch-prognostisch nicht in dem Maße zu bewerten, wie man aus den quantitativen Acetonwerten und besonders den praktisch-klinischen Aceton- und Eisenchloridreaktionen anzunehmen gezeigt war. Der intensiven Eisenchloridreaktion gegenüberstand keine entsprechende Oxybuttersäureausscheidung.

Während der durch die Kurve wiedergegebenen Beobachtungsperiode

wurden nur an folgenden Tagen quantitativ bestimmbare Mengen Oxybuttersäure gefunden:

8. III.	2,1 g	20. III.	17,1 „
15. III.	2,7 „	21. III.	4,8 „
16. III.	2,4 „	22. III.	1,4 „
19. III.	6,3 „		

Auch das rasche Absinken nach Einschränkung der Fettkost zeigte die relative Gutartigkeit der Acidose. Es dürfte diese Beobachtung, bei ziemlich reichlicher Standardkost durch Fettzufuhr eine außergewöhnlich starke Acetonurie (8,9 g) zu erzeugen, andererseits durch Fetteinschränkung diese in der kürzesten Zeit wieder fast vollständig zum Verschwinden zu bringen, zu den seltenen Fällen gehören.

Einfluß des Alkohols auf die Acetonurie.

Die Periode der intensiven, alimentären Acetonurie wurde verwertet, um den Einfluß des Alkohols einer Prüfung zu unterziehen. O. Neubauer[1]) hatte sich die Frage gestellt, ob nicht der fettsparende Alkohol eine günstige Wirkung auf die diabetische Acidose habe. Schon früher hatte Hirschfeld[2]) die Wirkung des Alkohols auf die Acetonurie untersucht; er konnte keinen Einfluß konstatieren, weder bei der reinen Eiweißfettkost des Normalen, noch beim Diabetiker. Dagegen fand O. Neubauer bei zweitägiger Gabe von Wein in einer Menge von 0,7—1,4 l (entsprechend 65—135 g Alkohol) beim Diabetiker eine erhebliche Herabsetzung der Aceton-Oxybuttersäure- und Ammoniakausscheidung. Bei der kohlenhydratfreien Diät des Normalen konnte Neubauer wie Hirschfeld keine Wirkung sehen.

Bei unserem Patienten wurden während einer Periode reichlicher Fettkost und dadurch bedingter starker Acetonurie an zwei aufeinander folgenden Tagen je 17,5 dl Wein (mit ca. 10 % Alkoholgehalt) verabreicht (vide Kurve 3).

		Zucker	Aceton	β-Oxybuttersäure
14. III.	Standardkost + 300 g Speck	0 g	3,0 g	unter 1 g
15.	id.	0 „	4,01 „	2,7 g
16.	400 g Speck	0 „	4,05 „	2,4 „
17.	id. + 17,5 dl Wein	0 „	2,75 „	unter 1 g
18.	id. + 17,5 „	0 „	2,76 „	„ 1 g
19.	id. ohne Wein	0 „	6,8 „	6,3 g
20.	id. id.	22,8 „	8,9 „	17,1 „
21.	Standardkost + 100 g Butter	32,0 „	4,92 „	4,8 „
22.	id.	0 „	3,67 „	1,4 „
23.	id.	0 „	2,48 „	unter 1 g

1) O. Neubauer (Münchener med. Wochenschr. 1906 Nr. 17).

2) Hirschfeld, Zeitschr. für klin. Med. Bd. 28 1895 p. 176 u. Bd. 31 1897 p. 212.

Unsere Befunde stehen demnach in vollem Einklange mit der Beobachtung O. Neubauer's.

Die Ammoniakwerte konnten in diesem Falle nicht zum Vergleiche herangezogen werden, da Patient seit längerer Zeit täglich 60 g $NaHCO_3$ erhielt.

Was die Deutung dieser Beobachtung betrifft, so erscheint O. Neubauer die einfachste Erklärung, daß der Alkohol als Energie und Fettsparer die Fettzersetzung einschränke und daher auch die Bildung der pathologischen Endprodukte herabsetze, deshalb zweifelhaft, da man annehmen müßte, daß der Alkohol diese Wirkung auch beim Normalen bei kohlenhydratfreier Kost entfalten sollte. Die von O. Neubauer beobachtete gleichzeitige Herabsetzung der Glykosurie läßt ihn an eine sekundäre Wirkung des Alkohols denken, so daß der mehr zersetzte Zucker eine Aceton vermindernde Wirkung ausübe. Für unseren Fall versagt aber auch diese Erklärung, da der Urin schon vor der Alkoholeinfuhr zuckerfrei war. Da unser Patient auch die größten Fettmengen ohne irgend welche Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktus ertrug, so kommt bei ihm eine enterogene Entstehung der Acetonkörper vielleicht infolge abnormer Gärungen im Darme, wie es Lorenz[1]) bei Magen-Darmstörungen angenommen hatte, kaum in Frage. Es kann demnach auch der Aceton vermindernde Einfluß des Alkohols nicht mit einer Einwirkung auf die Vorgänge im Darm erklärt werden. Ich möchte es deshalb, ohne eine bestimmte Erklärung zu geben, vorderhand bei der Mitteilung der Tatsache bewenden lassen.

Das therapeutische Endresultat der Weinzufuhr war bei unserem Patienten allerdings kein günstiges. Die Acetonwerte stiegen an den beiden folgenden Tagen intensiv an, der Patient fühlte sich sehr schlecht, nur mit Mühe bewältigte er an diesen Tagen die ihm zugemessene Kost und er schied am 2. und 3. Tag zum erstenmal wieder Zucker aus. Er selbst bezog sein Übelbefinden auf den ungewohnten Alkoholgenuß. Wir machen wohl mit Recht für die beobachteten nachteiligen Folgen eine allgemein plasmaschädigende Wirkung des Alkohols verantwortlich. Diese Beobachtung steht natürlich nicht im Widerspruch mit der Erfahrung vieler Autoren, nach denen alkoholische Getränke in mäßiger Menge bei der diätetischen Behandlung des Diabetes hauptsächlich als Stomachicum (Naunyn[2])) von günstigem Einfluß und als solche selten ganz zu

1) Lorenz, Zeitschr. für klin. Med. Bd. XIX 1891 p. 19.
2) l. c. p. 406.

entbehren sind. Külz und von Noorden[1]) haben sogar, wenn auch selten, einen die Glykosurie begünstigenden Einfluß beobachten können. In mäßiger Menge mag er auch auf die Acidose günstig einwirken.

Einfluß der Alkalizufuhr auf die Acidosekörper-, Ammoniak- und Gesamtstickstoffausscheidung.

Um bei der ohnehin bestehenden intensiven Acetonurie eine infolge der diätetischen Maßnahmen möglicherweise sich einstellende schwere Acidose, resp. das Koma, zu verhüten, erhielt Patient (Fall V), wie die anderen schweren Diabetiker, mit der Einschränkung der Kost Natrium bicarbonicum in großen Mengen (30, später 60 g pr. d.). Patient ertrug es, wie meist die Diabetiker, ohne besondere Beschwerden, auch zur Zeit, wo die geringen Acetonwerte die Alkalizufuhr nicht mehr dringlich erscheinen ließen. Dieser letztere Umstand erlaubte es, den Einfluß großer Gaben (60 g) einerseits, deren Aussetzen andererseits während längeren Perioden zu vergleichen.

Acidosekörperausscheidung.

Dieser Fall (V) zeigte, wie auch Fall IV, keine deutliche Beeinflussung der Acidosekörperausscheidung durch Natrongabe. Dagegeben war bei Fall XII (vide diesen) eine prompte Reaktion im Sinne einer Vermehrung zu verzeichnen:

Bei gleichbleibender Kost	Bei Zufuhr von 60 g $NaHCO_3$ im Mittel von 3 Tagen (23.—25. IX. 1907)	Aceton 8,7 g β-Oxybuttersäure 34,3 g
	Aussetzen von $NaHCO_3$ im Mittel von 3 Tagen (26.—28. IX. 1907)	Aceton 5,2 g β-Oxybuttersäure 16,9 g
	Zufuhr von 60 g $NaHCO_3$ im Mittel von 3 Tagen (29. IX.—1. X. 1907)	Aceton 9,6 g β-Oxybuttersäure 45,2 g

Es besteht demnach bei den verschiedenen Diabetikern eine starke individuelle Verschiedenheit in der Beeinflussung der Acidosekörperausscheidung durch Natronzufuhr.

Von wesentlichem Einfluß darauf, ob Natrium bicarbonicum eine Vermehrung der Acetonurie bedingt oder nicht, dürfte als Ursache in Betracht fallen, ob der betreffende Diabetiker die Acidosekörper resp. deren Muttersubstanz, die β-Oxybuttersäure in beträcht-

1) l. c. p. 82.

licherem Maße in seinen Geweben retiniert oder in der Hauptsache gleich zur Ausscheidung bringt. Nach Magnus-Levy ist die Wirkung des Alkali auf die Oxybuttersäureausscheidung so zu erklären, daß es die in den Geweben aufgestappelte Säure harnfähiger macht. Die Natronzufuhr setzt also die Acidose herab, wenn man damit den Zustand der Säureanhäufung im Organismus bezeichnet, indem sie steigernd auf das Symptom der Acidosis, die Ausscheidung der Acidosekörper, wirkt. Andererseits beobachteten u. a. L. Mohr und A. Loeb[1]) in einem Falle eine herabsetzende Wirkung des Alkali. Sie führten sie auf eine Hemmung der Acetonkörperbildung zurück. Man muß aber auch daran denken, daß unter den durch die Zufuhr von freiem Alkali doch wohl geschaffenen normaleren Alkaleszenzverhältnisse das Oxydationsvermögen der Gewebe steigt (ein Analogon hierzu fände sich im günstigen Einfluß der Alkalizufuhr auf die Glykosurie in diesem (V.) wie im Falle VII.

Ammoniak.

Es verdient dieser Fall (V) insofern eine kurze Erwähnung, weil er zeigt, wie tief unter Umständen die NH_3-Ausscheidung unter der Alkalizufuhr sinken kann. v. Noorden[2]) fand als stärkste Einwirkung ein Fallen des Ammoniakwertes unter Natr. bicarb.-Gaben von 6,9 g im Mittel von 4 Tagen auf 2,0 g; meist war die Einwirkung des freien Alkali viel geringer, nämlich eine NH_3-Verminderung um durchschnittlich 10—22 % bei Aufnahme von je 30 g Natr. bicarb. täglich. D. Gerhardt und W. Schlesinger[3]) sahen bei 20 g Natr. bicarb. ein Fallen von 6,78 g (Maximalwert) auf 2,66 g (Minimalwert) bei einem Diabetiker und von 3,3 auf 0,6 g bei einem Nichtdiabetiker.

Unser Patient schied in den Tagen vom 8.—10. Februar (gewöhnliche Kost) ohne $NaHCO_3$ zwischen 2,0 und 2,4 g NH_3 aus:

bei 30 g $NaHCO_3$ sinkt der Wert bis auf 0,56 g,
„ 40 „ „ niederster Wert 0,46 g,
„ 60 „ sinkt der Wert bis auf 0,11 g und hält sich konstant tief (bei strenger Kost + 250 Milch und Kalorienwert von 2200—2600).

Zur Zeit der intensiveren Fettzufuhr (400 g Speck 18. und 19.

1) L. Mohr u. A. Loeb, Zentralbl. für Stoffw. u. Verd.-Krankh. 3. Jahrg. 1902 Nr. 8 p. 194.

2) l. c. p. 83.

3) D. Gerhardt u. W. Schlesinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42 1899 p. 83.

Februar) steigt die NH_3-Menge trotz 60 g $NaHCO_3$ bis zu dem auffallend hohen Werte von 2,4 g, sinkt nach Einschränkung der Fettkost wieder rasch ab, um sich wieder zwischen 0,11 und 0,14 g zu halten.

Es folgt nun eine längere Periode (26. März bis 10. April) mit Aussetzen von Natr. bicarbon.

Kein Natrium bicarbon.: Der erste Tag zeigt noch keine wesentliche Einwirkung (0,16 g). Dann steigt der NH_3-Wert aber rasch an, um den maximalen Wert von 3,08 g am 7. Tag zu erreichen.

30 g Natr. bicarb. (11. IV.—14. IV.) maximale Verminderung des NH_3-Wertes (0,45 g) am 3. Tag.

15 g Natr. bicarb. (15. IV.—19. IV.) wieder Vermehrung, Maximum 1,27 g am 5. Tag.

Kein Natr. bicarb. (20. IV.—24. IV.) maximale Vermehrung 2,35 g am 4. Tag.

Dabei ist zu bemerken, daß während dieser Periode hoher NH_3-Werte Aceton und Oxybuttersäure ganz fehlten oder nur in ganz geringen Mengen vorhanden waren. Auch die mäßige Vermehrung der Eiweißzufuhr (175 g bei 1800 Gesamtkalorien) genügte nicht zur Erklärung der hohen NH_3-Werte.[1])

Die saure Reaktion des Urins, sowie der Umstand, daß dieses NH_3 sich durch $NaHCO_3$ verdrängen ließ, machten von vornherein die Annahme hinfällig, daß es sich um eine NH_3-Vermehrung infolge Harnzersetzung handeln könnte; es muß sich vielmehr um die Absättigung einer Säure gehandelt haben. Eine weitere Eigentümlichkeit dieses Urins war die, daß bei der Ätherextraktion sich an der Wand des Kolbens aus dem Äther weiße Kristalle in dicker Schicht ausschieden, was ich bei anderen Urinen nie oder nur in geringem Maße sah. Durch Schmelzpunkt (132 °), Reaktionen und N-Bestimmung erwiesen sich die ausgefallenen Kristalle als Harnstoff. Vielleicht handelt es sich um eine labile Verbindung des Harnstoffs mit einer organischen Säure, eine Verbindung, die schon bei der Siedehitze des Äthers zerfiele. Eine Aciditätsbestimmung des Atherextrakts war zwecklos, da die kristallisierte Phosphorsäure, die zum Ansäuern des eingedampften Urins diente, sehr leicht ätherlöslich ist, also in den Extrakt übergeht. Bei Verwendung von Schwefelsäure zum Ansäuern fielen die Kristalle nicht aus. — Die verschiedenen Besonderheiten dieses Urins lassen vermuten, daß in diesem Urin noch eine weitere, nicht drehende, organische Säure vorhanden war.

Die beobachtete langsame Verdrängung des Ammoniaks aus seiner Verbindung mit den Acidosekörpern (β-Oxybuttersäure und

1) Vide Vermehrung der NH_3-Werte durch Eiweißzufuhr (A. Schittenhelm u. Katzenstein, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 2 1906 p. 542 und Schilling, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 84 1905 p. 311.)

Acetessigsäure) durch das zugeführte fixe Alkali macht es verständlich, daß wir in Fällen von bereits eingetretenem Koma von dem therapeutischen Erfolge selbst hoher Alkalimengen uns nicht viel versprechen können.

Man nimmt im allgemeinen an, daß das zur Absättigung der pathologisch vermehrten Säuren benötigte Ammoniak der Harnstoffbildung entzogen werde, daß andererseits bei Alkalizufuhr der dadurch freigemachte NH_3 wieder normalerweise als Harnstoff im Urin erscheint. Demnach sollte die Gesamtstickstoffmenge gleich bleiben, ob viel oder wenig N in Form von Ammoniak zur Absättigung der Säuren Verwendung findet.

In unserem Falle zeigte sich nun die interessante Erscheinung, daß bei Zufuhr von $NaHCO_3$ mit dem NH_3-Wert zugleich auch die Gesamtstickstoffausscheidung fiel, bei Weglassen des Natrons beide gleichsinnig anstiegen. Es sei als Beispiel aus der Untersuchungstabelle je eine Folge von drei Tagen wiedergegeben:

		eingeführter N	Harn N	NH_3
23. III.	60 g $NaHCO_3$ (seit 4 Wochen)	31 g	25,8 g	0,12 g
24.	id.	27,3 „	28,8 „	0,14 „
25.	id.	31 „	28,1 „	0,11 „
30.	ohne $NaHCO_3$ (seit 4 Tagen)	27,3 „	32,8 „	2,34 „
31.	id.	31 „	34,0 „	2,26 „
1. IV.	id.	27,3 „	40,6 „	3,08 „

Es trat demnach in diesem Falle nicht nur sehr stark die bereits bekannte Beeinflussung der Ammoniakausscheidung durch Natronzufuhr hervor, sondern es wurde durch diese auch in auffälligem Maße die Gesamtstickstoffausscheidung beeinflußt.

Gesamtstickstoffausscheidung[1]) (Fall V).

Täglich 60 g $NaHCO_3$	Mittel pro Tag eingeführten N	Mittel pro Tag ausgeschied. Harn N	Differenz pro Tag
22.—26. II.	39,5 g	34,6 g	+ 4,9 g
27.—1. III.	31,7 „	29,7 „	+ 2,0 „
2.—5. III.	29,4 „	27,8 „	+ 1,6 „
6.—8. III.	25,2 „	21,6 „	+ 3,6 „
9.—12. III.	30,7 „	24,5 „	+ 6,2 „
13.—15. III.	31,1 „	22,2 „	+ 8,9 „
16.—19. III.	31,4 „	22,9 „	+ 8,5 „
20.—22. III.	24,9 „	21,9 „	+ 3,0 „
23.—25. III.	29,9 „	27,5 „	+ 2,4 „

Wenn auch der mit den Fäces ausgeschiedene N nicht bestimmt wurde, so sind die Differenzen zwischen eingeführtem N und Harn N so

1) Da es sich in diesem Falle nicht um eine absolut konstante Kost handelte, konnten die N-Werte der einzelnen Perioden nicht ohne weiteres einander gegenübergestellt werden. Sie wurden deshalb in Beziehung zu dem jeweilen eingeführten N gesetzt..

groß, daß sich für diese Periode eine beträchtliche positive N-Bilanz ergibt.

Kein $NaHCO_3$	Mittel pro Tag eingeführten N	Mittel pro Tag ausgeschied. Harn N	Differenz pro Tag
26.—28. III.	28,6 g	30,2 g	— 1,6 g
29.—2. IV.	30,1 „	35,7 „	— 5,6 „
3.—4. IV.	24,3 „	31,6 „	— 7,3 „
5.—8. IV.	28,4 „	29,8 „	— 1,4 „

Selbst ohne Einrechnung des mit den Fäces ausgeschiedenen N wurde in dieser Periode mehr N ausgeschieden als eingenommen. Nur an zwei Tagen

9.—10. IV.	32,4 g	30,5 g	+ 1,9 g

übertraf der Nahrungs-N um einen geringen Betrag den Harn-N.

30 g $NaHCO_3$ 11.—14. IV.	33,1 g	27,7 g	+ 5,4 g
15 g $NaHCO_3$ 15.—19. IV.	32,1 g	28,8 g	+ 3,3 g
Kein $NaHCO_3$ 20.—24. IV.	32,9 g	31,7 g	+ 1,2 g

Es ist noch zu erwähnen, daß zur Zeit der Entziehung des $NaHCO_3$ in der Periode vom 26. März bis 10. April neuerdings wieder eine geringe Zuckerausscheidung (bis 32 g) eintrat, nachdem Patient längere Zeit vorher zuckerfrei gewesen war. Dabei war die Kohlenhydratzufuhr derjenigen der vorigen Periode gleich oder sogar stark vermindert.

Schätzen wir den durch den Kot ausgeführten N auf 1—2 g, so ergibt sich aus den angeführten Resultaten, daß wir bei Alkalizufuhr fast ausnahmslos eine + N-Bilanz, bei Weglassen des Natrons eine — N-Bilanz oder nur gegen das Ende der Behandlung, wohl dank der bedeutenden Besserung des Allgemeinbefindens des Patienten (Zuckerfreiheit bei 30,7 g Kohlenhydratzufuhr und fast vollständigem Verschwinden der Acetonurie) N-Gleichgewicht zu verzeichnen hatten. Da es sich dabei um langdauernde Perioden handelt, dürfen wir in der beobachteten Beziehung zwischen Alkalizufuhr und N-Ausscheidung unzweifelhaft eine gesetzmäßige Erscheinung erkennen. Wie aus der Tabelle hervorgeht, trat die maximale Wirkung der Natronzufuhr resp. dessen Entziehung auf die N-Ausscheidung erst nach längerer Zeit, und zwar bedeutend später als wie wir es gegenüber der NH_3-Ausscheidung beobachtet haben, ein.

Auch D. Gerhardt und W. Schlesinger[1]) war bei ihren Untersuchungen über die Kalk- und Magnesiaausscheidung beim Diabetes als Nebenbefund aufgefallen, daß während der alkalifreien Periode die N-Werte im Harne anstiegen, um sich bei neuerlicher

1) D. Gerhardt u. W. Schlesinger, Arch. für exp. Path. u. Pharmak. Bd. 42 1899 p. 83.

Alkalidarreichung wieder langsam den früheren Werten zu nähern. Da der betreffende Patient zur Zeit der Entziehung des Alkali nebst höherem N-Gehalt jedesmal auch größere Zuckermengen ausschied, als während der Verabreichung des Alkali, so gaben Gerhardt und Schlesinger der Vermutung Raum, daß die dauernde Anwendung von Natr. bicarbonicum mit dazu beitrug, einen stärkeren Eiweißzerfall hintanzuhalten. Bei den Kontrollversuchen eines auf Fleisch-Fettkost gestellten nicht diabetischen Patienten konnten die Autoren einen ähnlichen Einfluß des $NaHCO_3$ auf die Gesamtstickstoffausscheidung nicht beobachten. Der Einfluß der Alkalizufuhr auf den Eiweißstoffwechsel beim Normalen ist schon mehrmals zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht worden. Es resultiert daraus, daß bei ihm die Alkalizufuhr entweder keinen Einfluß auf die N-Ausscheidung ausübt, oder nur ein Schwanken in diese bringt, ohne, mehrtägige Perioden vorausgesetzt, den Mittelwert wesentlich zu verändern.[1])

Zwei weitere Fälle boten mir Gelegenheit, die bei Fall V (Matt.) beobachtete Beeinflussung der N-Ausscheidung durch Alkalizufuhr einer Nachprüfung zu unterziehen. Wenn auch in weniger ausgeprägtem Maße als in jenem Falle, erkennen wir doch auch bei diesen Patienten unzweifelhaft das erwähnte Verhalten wieder.

Fall VI. Frau L. Steinel, 49 J. (Basler Klinik).

Eintritt 24. September 1907.

Patientin war früher nie krank. Mit Bezug auf Heredität keine belastende Momente.

Jetzige Beschwerden begannen vor 4 Wochen: Starker, unerträglich werdender Juckreiz, Vermehrung der Urinmenge, starkes Durstgefühl, Auftreten multipler schmerzhafter Abscesse.

Status: Mäßiger Ernährungszustand, zahlreiche Abscesse am Abdomen, sonst o. B. Gewicht 68,8 kg.

Urinbefund bei gemischter Kost (ca. 2200 Kalorien):

	Menge	sp. Gew.	Zucker	Aceton	Fe_2Cl_6	β-Oxybuttersäure	NH_3
25. IX.	3480	1028	4,9 % = 170 g	2,57	stark +	14,6	2,6 g
26. IX.	3030	1030	5,05 = 153 „	2,33	„	10,1	2,6 „
bei strenger Kost + 50 g Semmel (ca. 2100 Kalorien):							
27. IX.	2750	1021	3,05 % = 73,8 g	3,71	stark +	18,5	2,8 g
bei strenger Kost + 50 g Milch, 50 g Rahm und 50 g Semmel:							
28. IX.	3500	1017	2 % = 70,0 g	3,51	stark +	19,2	2,7 g

Patientin erhielt von nun an eine Standardkost bestehend aus: 50 g

1) Bezüglich der Literatur sei auf O. Loewi's: Arzneimittel und Gifte etc. in v. Noorden's Handb. d. Path. d. Stoffw. II. Aufl. Bd. II 1907 verwiesen.

Semmel, 50 g Rahm, 50 g Zunge, 100 g Rahmkäse, 100 g Butter, 500 g Milch, 2 Eier (88 g), entsprechend einem Kohlenhydratgehalt von ca. 60 g und einem Kalorienwert von ca. 2200. Nach eigenen Analysen enthielt sie 11,41 g N. Dazu Fisch (Merlan = 2,6 % N, Makrele = 2,8 % N) nach Bedürfnis. Körpergewicht am 1. X. = 72,2 kg.

Bei täglicher Einnahme von 60 g $NaHCO_3$:

		eingeführt. N	Urinmenge	Zucker	Harn N	Differenz von Nahrungs-N minus Harn N
5. X.	Standardkost + 160 g Merlan	15,56 g	3000	1,9 % = 57,4 g	9,15 g	+ 6,41 g
6.	id. + 140 g Makrele	15,33 „	2840	1,5 „ = 42,6 „	7,32 „	+ 8,01 „
7.	id. + 160 g Merlan	15,56 „	2870	1,8 „ = 51,6 „	8,20 „	+ 7,36 „
	usw.		Körpergewicht am 9. X. 72,5 kg.			
14.	id. + 140 g Makrele	15,33 g	3000	1,3 % = 39 g	9,66 g	+ 5,67 g
15.	id. + 130 g Merlan	15,04 „	3050	1,0 „ = 30,5 „	9,30 „	+ 5,74 „
16.	id. + 180 g Makrele	16,09 „	2380	1,0 „ = 23,8 „	8,25 „	+ 7,84 „
17.	fehlt.		Körpergewicht am 16. X. 72,1 kg.			

Vom 18. X. an Aussetzen von Natrium bicarb.

18. X.	Standardkost (aber ohne Zunge) + 300 g Merlan	16,73 g	2600	1,5 % = 39 g	9,98 g	+ 6,75 g
19.	id. id.	16,73 „	2270	1,7 „ = 39 „	11,19 „	+ 5,54 „
			Körpergewicht 71,7 kg.			
20.	id. + 100 g Makrele	11,73 g	2400	1,5 % = 36 g	11,16 g	+ 0,57 g
21.	Standardkost + 140 g Makrele	15,33 „	2650	1,6 „ = 42,4 „	11,66 „	+ 3,67 „
22.	Standardkost (aber ohne Zunge) + 300 g Merlan	16,73 „	2400	1,5 „ = 36 „	12,69 „	+ 4,04 „
23.	id. + 200 g Makrele	14,53 „	1900	2,2 „ = 41,8 „	11,97 „	+ 2,56 „
			Körpergewicht 69,7 kg.			

Die Ausscheidung der Acetonkörper zeigte nach einer anfänglichen Vermehrung bei Beginn der Kohlenhydrateinschränkung (27. und 28.) September ein langsames aber konstantes Sinken, so daß am 23. Oktober die Eisenchloridreaktion ganz negativ, die Acetonreaktion gerade noch angedeutet war. Die multiplen schmerzhaften Abscesse waren vollständig geheilt, das Allgemeinbefinden so gut, daß Patientin eine weitere Krankenhausbehandlung nicht mehr für nötig fand.

In der Periode der Natronzufuhr (5.—17. Oktober) sehen wir, wohl auch z. T. als Folge des günstigen Einflusses der herabgesetzten Kohlenhydratzufuhr auf die Toleranz, ein Sinken der Zuckerausscheidung von 57,4 g auf 23,8 g, beim Aussetzen des Alkali eher wieder eine Vermehrung des Harnzuckers.

Ferner zeigte auch dieser Fall den günstigen Einfluß länger dauernder Kohlenhydrateinschränkung (und zwar ohne gleichzeitige Einschränkung der Gesamtkost) auf die Acetonurie. Das fast völlige Verschwinden der Acetonkörper aus dem Urin können wir in diesem Falle nicht allein mit der zunehmenden Besserung der Zuckerausnützung erklären, da die Acetonurie auch in der erwähnten Periode mit eher verstärkter Glykosurie (18.—23. Oktober) weiter abnahm.

Zur Zeit der Alkalizufuhr war eine deutliche Vermehrung der

Urinmenge zu konstatieren; infolge der Verminderung der Urinmenge einerseits, der vermehrten N-Ausscheidung andererseits, sehen wir in der Periode der Natronentziehung den prozentischen N-Gehalt des Urins von 0,221—0,347 % der Alkaliperiode bis auf 0,630 % steigen.

Der Fall war während der ganzen Verlaufsperiode durch eine z. T. beträchtliche positive N-Bilanz ausgezeichnet. Aber auch hier ist der Einfluß des Natrons auf die N-Ausscheidung unverkennbar. Während in der Natronperiode die Differenz zwischen eingeführtem N und Harn-N zugunsten des ersteren im Mittel 6,84 g betrug, sehen wir zur Zeit der Entziehung des Alkali nur an den ersten beiden Tagen (wohl unter dem Einfluß der vorausgegangenen Alkalizufuhr) noch höhere Werte (6,75 und 5,54), dann aber ein beträchtliches Fallen auf den Mittelwert von 2,71 g.

Fall VII. Frau C. Feig (Basler Klinik), 44jährige Hausfrau. Eintritt 7. Oktober 1907.

Patientin will mit Ausnahme eines hartnäckigen Ausschlages vor 2 Jahren stets gesund gewesen sein.

Jetzige Krankheit: Seit 3 Wochen starker Durst, große Müdigkeit in den Beinen, allgemeines Schwächegefühl, geringer Schlaf.

Status pr.: Guter Ernährungszustand. Kein abnormer körperlicher Befund. Körpergew. 58,5 kg.

Bei gewöhnlicher Kost ist der Urinbefund:

Eiweiß	Menge	sp. Gew.	Zucker	Aceton	Fe_2Cl_6	β-Oxybutters.	N
0	3380	1032	5,67 % = 192,6 g	4,05	sehr stark	+ 35,9 g	15,31 g

Bei strenger Kost + 50 g Weißbrot + 500 g Milch:

10. X.	3000		3,12 % = 93 g.				

Patientin erhielt von nun an täglich 60 g $NaHCO_3$.

Vom 22. Oktober an Beginn genauer Bestimmung der N-Einfuhr und N-Ausfuhr bei konstanter Kost. Indem auch der mit den Fäces ausgeführte N bestimmt wurde, wurde eine genaue N-Bilanz ermöglicht. Die Standardkost bestand aus: 100 g Rahmkäse, 500 g Milch, 50 g Brot, 50 g Butter und 2 Eier = 8,8 g N.[1]) Hierzu kam den einen Tag 150 g gebratenes Kalbfleisch (6,9 g N[1])), den anderen Tag 100 g gesottenes Rindfleisch (5,3 g N[1])). Die NEinfuhr betrug demnach 15,7 resp. 14,1 g.

		N-Einfuhr	Urinmenge	spez. Gew.	Zucker	NH_3	Harn-N	Fäces	N-Bilanz
22. X.	60 g $NaHCO_3$	15,7	3670	1023	1,68 % = 61,6 g	0,67 g	13,36 g	1,12 g	+ 1,22
23.	id.	14,1	3200	1024	1,80 „ = 57,6 „	0,68 „	12,27 „	1,12 „	+ 0,71
24.	id.	15,7	2100	1026	2,23 „ = 46,8 „	0,43 „	9,46 „	1,12 „	+ 5,12
25.	id.	14,1	2650	1025	2,05 „ = 54,3 „	0,36 „	12,02 „	1,12 „	+ 0,96
26.*)	id.	15,1	3150	1027	2,35 „ = 74,0 „	0,55 „	16,76 „	1,12 „	— 2,78
27.	id.	14,1	2100	1025	2,25 „ = 47,2 „	0,50 „	10,23 „	1,12 „	+ 2,75

*) Körp.-Gew. vom 12.—26. X. konstant zwischen 60 und 60,9 kg.

1) Nach eigenen Analysen.

		N-Einfuhr	Urinmenge	spez. Gew.	Zucker	NH_3	Harn-N	Fäces	N-Bilanz
28.	Kein $NaHCO_3$	15,1	1950	1032	4,52 % = 88,1 g	1,84 g	15,83 g	0,95 g	— 1,68
29.	id.	14,1	2250	1023	3,10 „ = 69,7 „	2,60 „	15,92 „	0,95 „	— 2,77
30.	id. K.-G. 58,0 kg	15,1	2170	1030	4,17 „ = 90,5 „	3,28 „	17,92 „	0,95 „	— 3,77
31.	id.	14,1	1840	1027	3,90 „ = 71,8 „	2,66 „	12,72 „	0,95 „	+ 0,42
1. XI.	id. id.	15,1	1900	1029	4,22 „ = 88,2 „	2,65 „	15,33 „	0,95 „	— 1,18
2.	60 g $NaHCO_3$	14,1	2870	1027	3,97 „ = 113,9 „	0,90 „	14,39 „	0,99 „	— 1,28
3.	id. K.-G. 58,2 kg	15,1	3380	1027	2,52 „ = 85,1 „	0,79 „	14,82 „	0,99 „	— 0,71
4.	id.	14,1	3270	1026	2,15 „ = 70,3 „	0,88 „	14,72 „	0,99 „	— 1,61
5.	id.	15,1	3350	1028	2,69 „ = 90,1 „	0,66 „	13,80 „	0,99 „	+ 0,31
6.	id. K.-G. 58,4 kg	14,1	2350	1029	2,77 „ = 65,1 „	0,68 „	14,21 „	0,99 „	— 1,10
7.	30 g $NaHCO_3$	15,1	3000	1027	2,65 „ = 79,5 „	1,30 „	15,62 „	1,01 „	— 1,53
8.	id.	14,1	2800	1027	3,00 „ = 84,0 „	1,35 „	15,75 „	1,01 „	— 2,66

Was die Ausscheidung der Acidosekörper betrifft, so war in diesem Falle auf die Einschränkung der Kohlenhydrate hin keine wesentliche Besserung zu konstatieren. Beim Austritt: Aceton 4,15 g β-Oxybuttersäure 22,5 g.

Patientin fühlte sich bei der Entlassung bedeutend gebessert; nach ca. 14 Tagen starb sie plötzlich, nachdem sie sich in die Behandlung eines Kurpfuschers begeben hatte, der ihr vor allen Dingen die Einnahme des Natr. bicarbon. verbot.

Im allgemeinen zeigen die Untersuchungsresultate in diesem Falle weniger intensive Ausschläge als bei den anderen Fällen. Nichtsdestoweniger finden wir auch hier verschiedene der früher erwähnten Gesetzmäßigkeiten wieder. Was die Gesamtstickstoffausscheidung betrifft, so ergab sich in der Periode der $NaHCO_3$-Einnahme (22.—27. Oktober) mit Ausnahme eines Tages eine positive N-Bilanz bis zum Werte + 5,12 g (im Mittel + 0,98 g), beim Aussetzen der Alkalizufuhr (28. Oktober bis 1. November) abgesehen von einem Befund stets eine Mehrausgabe bis zu — 3,77 g (im Mittel — 1,79 g); gleichzeitig auch eine Mehrausscheidung von Zucker (im Durchschnitt 81,66 g gegenüber 56,94 g). Bei erneuter Zufuhr von 60 g $NaHCO_3$ verringert sich die N-Unterbilanz, immerhin ist der Einfluß nicht so intensiv, wie in der ersten Periode. Die Bilanz bleibt negativ (im Mittel — 0,88 g), auch in der NH_3- und der Zuckerausscheidung (bei welcher wir den ersten hohen Wert wohl noch auf die $NaHCO_3$-freie Periode beziehen müssen) werden nicht die niederen Werte der ersten Periode erreicht. Wir müssen diesen Befund wohl so erklären, daß zu Beginn der ersten Periode Patientin bereits schon 14 Tage lang unter dem Einfluß reichlicher Natronzufuhr (60 g) gestanden hatte und dadurch der maximale günstige Einfluß der $NaHCO_3$-Zufuhr zur Geltung gekommen war.

Wie bei Fall VI hatte die $NaHCO_3$-Zufuhr eine Vermehrung, das Aussetzen eine Verminderung der Urinmenge zur Folge, dem-

gemäß stieg in letzterem Falle beträchtlich der prozentische Zuckergehalt (28. Oktober bis 1. November), während das spezifische Gewicht ziemlich konstant blieb.

Kurz zusammenfassend sind als wesentliche Ergebnisse unserer Untersuchungen über den Einfluß der Alkalitherapie beim schweren Diabetiker hervorzuheben:

Die Einfuhr von Natr. bicarb. übt bei den einen Patienten einen deutlichen, bei anderen wieder keinen Einfluß aus auf die Menge der mit dem Urin ausgeschiedenen Acidosekörper. Dieser Unterschied in der ausschwemmenden Wirkung ist wohl primär bedingt durch die Menge der in den Geweben retinierten β-Oxybuttersäure.

Neben der Herabsetzung der NH_3-Werte (in einem Falle bis auf den Minimalwert 0,11 g) war in den untersuchten drei Fällen eine Beeinflussung der Gesamtstickstoffausscheidung durch $NaHCO_3$-Zufuhr unverkennbar. Unter der Einwirkung von Alkali wurde im Verhältnis zur N-Einfuhr weniger, bei Aussetzen mehr N ausgeschieden. Ob es sich dabei nur um eine Retention einerseits, vermehrte Ausschwemmung von N-haltigen Abbauprodukten andererseits handelt, oder ob den beobachteten Schwankungen wirklicher Eiweißansatz resp. erhöhter Eiweißzerfall zugrunde liegt, ist vorderhand nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Es ist wohl möglich, daß bei schweren Diabetikern die Zufuhr von $NaHCO_3$ durch Schaffung normalerer Alkaleszenzverhältnisse einen günstigen Einfluß auf den Stoffansatz ausübt. Sollte es sich dabei tatsächlich um Eiweißansatz handeln, so wäre dieser Beobachtung eine weitgehende Bedeutung für die Auffassung von der Alkalitherapie bei schweren Diabetikern beizumessen.

Auf eine Hebung der oxydativen Vorgänge dürfte wohl der bei zwei Fällen beobachtete günstige Einfluß auf die Glykosurie zurückzuführen sein.

Die maximale günstige Wirkung der $NaHCO_3$-Einfuhr kommt erst nach einigen Tagen, oft erst nach längerer Periode zur Geltung Es wird dadurch die empirische Erfahrung verständlich, daß wir von ihrer Anwendung bei bereits ausgebrochenem Koma nicht viel zu erwarten haben. Langdauernde Verabreichung ist aber nicht nur zur Bekämpfung der Acidose unentbehrlich, sondern setzt, wie bereits erwähnt, unter Umständen auch die Glykosurie herab, auch übt sie einen deutlichen Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel aus.

Bei $NaHCO_3$-Zufuhr wurde in zwei Fällen eine deutliche Vermehrung der Urinmenge, bei Aussetzen eine Verminderung dieser

beobachtet. In letzterem Falle stieg der prozentische Zucker- und Stickstoffgehalt beträchtlich, während das spezifische Gewicht ziemlich konstant blieb.

Beobachtungen über den Wasserstoffwechsel.

Bekanntlich steht beim Diabetiker die Urinmenge in einer gewissen Abhängigkeit zur ausgeschiedenen Zuckermenge, so daß mit der Steigerung dieser im allgemeinen auch die Polyurie wächst. Als Ausnahmen sind zu erwähnen die von Peter Frank[1]) als „Diabetes decipiens" beschriebenen Fälle, die trotz einer Glykosurie von 3—4 % normale Harnmengen haben. Auch Naunyn[2]) erwähnt ähnliche Beobachtungen, d. h. einen Zuckergehalt von 8—9 % bei einer Tagesmenge von 1400 und 1200. Umgekehrt kommt es vor (v. Noorden[3])), daß trotz niederer Zuckermengen große Wassermengen ausgeschieden werden, indem die betreffenden Diabetiker nach Verminderung oder Beseitigung der Glykosurie die Gewohnheit reichlicher Flüssigkeitsaufnahme beibehalten haben. Wenn sich bei der Diabeteskur die Harnmengen nicht entsprechend der Herabsetzung des Harnzuckers vermindern, so ist dies wohl z. T. auch darauf zurückzuführen, daß bei der Entziehung der Kohlenhydrate andererseits mehr Fleisch und damit mehr harnfähige Stoffe eingeführt werden. Möglicherweise regt auch die vermehrte Fleisch-Fettkost zu vermehrter Flüssigkeitsaufnahme an. Vielleicht spielen diese Momente bei der Polyurie der Diabetiker eine größere Rolle, als allgemein angenommen wird (Vide Fall IV Sch.). Jedenfalls geht die Urinmenge keineswegs immer den starken Schwankungen in der Zuckermenge, wie sie in manchen Fällen zu beobachten ist, parallel. Darauskönnen beträchtliche Schwankungen im prozentischen Zuckergehalt einzelner Urinportionen innerhalb 24 Stunden resultieren. v. Noorden[3]) erwähnt einen Fall mit Tagesschwankungen zwischen 0,8 und 4,5 %. Bei unserem Patienten IV (Sch.) betrugen innerhalb eines Tages der minimale prozentische Gehalt 1,4 % und der maximale 5,5 %, d. h. eine Differenz von 4,1 %.

Eine auffallende Verminderung unter die Norm der ohnehin im Verhältnis zum prozentischen Zuckergehalt geringen Urinmenge zeigte sich bei der Entzuckerung im

Fall VIII. Frau R., 78 Jahre (Basler Klinik).
Aufnahme 15. September 1907. Patientin war früher immer gesund.

1) cit. nach von Noorden, l. c., p. 87.
2) l. c. p. 169.
3) l. c. p. 67.

Seit Februar quälender Juckreiz, viel Durst, störender Urindrang. Körperlicher Status o. B.

		Harnmenge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker g
16. II.	Gewöhnliche Kost	2400	1032	5,9	141,6
17.	id.	2800	1030	5,3	148,4
18.	Strenge Kost	1100	1025	2,4	26,4
19.	id.	950	1027	1,0	9,5
20.	id.	850	1027	0,4	3,4

Es bleibt also das hohe spezifische Gewicht mit gewisser Hartnäckigkeit bestehen, dafür sinkt die Urinmenge weiter unter die Norm. Die Wasseraufnahme geschah ganz nach dem subjektiven Bedürfnis.

Ein gegenteiliges, paradoxes Verhalten, d. h. ein Ansteigen der Harnmenge mit der Entzuckerung zeigte

Fall IX. W. B., 50 Jahre alt (Basler Klinik).

Aufnahme 21. Februar 1907. Seit Oktober 1906 im Urin Zucker konstatiert. Im Urin etwas Albumen.

		Harnmenge	spez. Gew.	Zucker %	Zucker g
22. II.	Gewöhnliche Kost	1700	1031	3,1	55,3
23.	id.	2120	1030	2,9	61,5
24.	id.	2140	1032	4,1	87,7
25.	Strenge Kost + 100 g Weißbrot + 500 ccm Milch	3840	1013	0,6	23,0
26.	id.	3540	1009	0,1	3,5
27.	id.	4000	1012	0	0
28.	id.	2800	1014	0	0
1.	id.	5080	1010	0	0

Möglicherweise vermochten die Nieren infolge einer Störung der Konzentrationsfähigkeit bestimmte harnfähige Stoffe, die infolge der reichlichen Fleisch-Gemüsekost zur Zeit der Kohlenhydratentziehung eine Vermehrung erfahren hatten, nur mit erhöhter Harnflut herauszuschaffen. Auffällig kontrastierten dieser Annahme gegenüber die durch den Zuckergehalt bedingten hohen spezifischen Gewichte bei gewöhnlicher Kost. Es ist ja überhaupt die Tatsache noch völlig unaufgeklärt, daß bei manchen Fällen von Diabetes mellitus die Niere bei geringer Steigerung der Hyperglykämie um 0,1—0,2 % einen Urin von mehreren Prozenten Zucker ausscheidet. Fr. Müller[1]) sprach, auf dieses Verhalten hinweisend, den Gedanken aus, daß „die Niere beim Diabetes eine größere Rolle spielt, als vielfach angenommen wird".

Es dürften vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung von Zucker einerseits, der N-haltigen Abbauprodukte und der Salze andererseits in Fällen von Diabetes, die mit Nierenaffektionen kompliziert

1) Fr. Müller: Allgem. Path. d. Ernährg. in E. v. Leyden's Handb. der Ernähr. u. Diätetik II. Aufl. p. 226 Anm.

sind, noch interessante Resultate ergeben. Naunyn[1]) erwähnt, daß bei Diabetikern, bei denen sich Granularatrophie der Nieren entwickelt, manchmal die Glykosurie verloren geht. v. Noorden[2]) beobachtete bei komplizierenden Nephritiden selten Ödem.

Hier möchte ich nur auf die bei unserem Patienten beobachtete Tatsache hinweisen, daß die Natronzufuhr einen starken Einfluß auf die Urinmenge ausübte, so daß im prozentischen Zuckergehalt starke Schwankungen entstanden. So zeigte Fall VIII (Feig) bei 60 g $NaHCO_3$ eine durchschnittliche Urinmenge von 2810 ccm und einen Zuckergehalt von 2,03 %, bei Aussetzen des $NaHCO_3$ die Durchschnittswerte von 2022 ccm und 4,00 %.

Im Verlaufe von schweren Fällen von Diabetes mellitus sind manchmal auffallende Schwankungen des Körpergewichts zu beobachten, die in der Nahrungsaufnahme keine genügende Erklärung finden und die einiges Interesse verdienen dürften.

So zeigte Fall IV (Matt.) vom 8. Februar bis 20. März 1907 eine Gewichtszunahme von 11,9 kg, vom 20. März bis 3. April eine Gewichtsabnahme von 9,3 kg, dann bis zum 17. April wieder eine Zunahme von 7,4 kg. In den Zeiten der starken Gewichtszunahme sah Patient bedeutend besser aus. Die Haut war gespannter, das Gesicht im allgemeinen voller. Man hatte den Eindruck, als ob Patient bedeutend an Körpersubstanz gewonnen hätte. Erst das Auftreten geringer ödematöser Schwellung der Unterschenkel, hauptsächlich in der Knöchelgegend zur Zeit der maximalen Gewichtszunahme klärte das eigentliche Wesen dieser auf. Der Urin war stets frei von Albumen oder enthielt höchstens Spuren.

Fall X. Muraldo, 16 Jahre alt (Basler Klinik).

Aufnahme 29. April 1907.

Patient will früher stets gesund gewesen sein. Vor 14 Tagen plötzliches Auftreten heftigen Durstgefühls, ohne daß sich Patient irgend einer besonderen Ursache erinnern könnte. Sowohl Patient wie seine Angehörigen versichern des Bestimmtesten, daß vor dem plötzlichen Beginn der subjektiven Beschwerden nichts Besonderes zu bemerken gewesen sei, weder größeren Durst, noch häufigeres Wasserlösen etc. Patient klagt jetzt über große Trockenheit der Zunge, große Mattigkeit, der Urin sei im Gegensatz zu früher ganz hell. Quälender Durst, häufiger Urindrang. Sonst keine subjektiven Beschwerden.

Status: Stark abgemagerter Patient, auffallend trockene, spröde Haut, schlaffe Muskulatur. Sonst kein abnormer körperlicher Befund.

---

1) l. c.
2) l. c.

Urinbefund bei gewöhnlicher Kost:

Menge	spez. Gew.	Zucker	Aceton
5660	1029	6,2 % = 351 g	2,96 g

1.—3. V. bei strenger Kost + 100 g Brot. Mittelwert von 3 Tagen:

4170		4,07 % = 169,7 g	5,5 g

Schwankungen der β-Oxybuttersäure zwischen 12,3 und 34,1 g.

1. V. Körpergewicht 41,1 kg.

Patient mußte wegen Appetitlosigkeit zum Essen angehalten werden, die Nahrungsaufnahme war aber auch so nur eine mäßige.

1.—3. V. Pat. nahm pro Tag im Durchnitt zu sich	Kal. 2115
abzüglich (Harnzucker 169,7 g)	696
	Kal. 1419

dabei nahm er im Durchschnitt im Tag auf:

25,1 g N, schied im Urin aus:
34 g
8,9 g[1]), die auf Körpereiweißzerfall zu beziehen sind.

4. V. Körpergewicht 42,0 kg.

4.—7. V. In diesen 4 Tagen waren die Verhältnisse folgende:

	Harnmenge	Zucker
Durchschnitt p. Tag	4450	3,8 % = 169,1 g.

Durchschnittliche Kalorienaufnahme 2166 abzüglich 693 Kal. (169,1 g Harnzucker) = 1473 Kal.

dabei N-Aufnahme 26,1 g
Harnstickstoff 27,8 „
1,7 g[1]) mehr ausgeschiedener Harn-N.

8. V. Körpergewicht 43,2 kg.

In den folgenden Tagen nahm Patient rasch ab (innerhalb von 3 Tagen um 2,2 kg. Patient hoffte zu Hause mehr Appetit zu bekommen und trat am 17. Mai aus. Er sehnte sich nach seiner kohlenhydratreichen Italienerkost. 2 Tage später starb er plötzlich.

Es handelte sich hier um einen jener seltenen, ganz akut einsetzenden binnen 5 Wochen rapid zu Tode führenden Diabetes.[2]) Trotz der mäßigen Nahrungsaufnahme und dem N-Verlust stieg das Körpergewicht binnen 7 Tagen von 41,1 auf 43,2 kg. Patient machte einen gesunderen Eindruck, die Haut war nicht mehr so welk, die Gesichtszüge weniger eingefallen. Allerdings wollte Patient dem subjektiven Empfinden nach nicht an das vorgetäuschte bessere Befinden glauben. In diesem Falle trat keine Spur von Ödemen

1) Dazu wäre noch der (nicht bestimmte) mit den Fäces ausgeschiedene N zu addieren.

2) Naunyn, l. c. p. 366 erwähnt 5 Fälle von akut tödlich verlaufendem Diabetes. Keiner der Fälle dauerte über 5 Wochen. In obigem Falle sei noch hervorgehoben, daß der plötzliche Tod bei oder trotz Rückkehr zur kohlenhydratreicheren Kost eintrat.

auf. Im Urin kein Eiweiß oder nur gerade Spuren. Ebenso rasch fiel das Körpergewicht wieder, wobei Patient durch die stärker hervortretenden Runzeln im Gesicht wieder einen gealterten Eindruck machte. Auch hier konnte die Gewichtszunahme nur durch Aufspeicherung von Wasser in den Geweben zustande gekommen sein.

Da trotz Appetitlosigkeit auf das kg Körpergewicht berechnet 35 Kalorien aufgenommen wurden, so muß es sich um einen pathologischen Eiweißzerfall gehandelt haben. Patient verlor (ohne Einrechnung des Fäces-N) in den 3 Tagen vom 1.—3. Mai 26,7 g N. Man hatte während des Gesamtverlaufs den Eindruck, daß Patient infolge eines toxisch wirkenden Momentes fortschreitender Kachexie verfiel. Zu erwähnen ist noch, daß Patient vom 5. Mai an täglich 30 g $NaHCO_3$ bekam; das Fallen der N-Mehrausscheidung im Urin von 8,9 g auf 1,7 g p. d. darf wohl als weiterer Beitrag zu der früher erwähnten Beobachtung von der Wirkung des $NaHCO_3$ gelten.

Fall XI. Luise B., 45 Jahre (Privatabt. von Prof. Friedr. Müller). Eintritt 15. November 1906.

Patientin magerte im Herbst 1905 auffallend ab, fühlte sich müde und empfand vermehrtes Durstgefühl. Anfangs Januar 1906 3 % Zucker. Im August starke psychische Erregung wegen Todesfall.

Status: Magere Patientin. Patell. Sehnenrefl. nicht immer deutlich auszulösen. Sonst kein abnormer körperlicher Befund. Im Urin kein Eiweiß, keine Zylinder.

Urinbefund bei gewöhnlicher Kost 3660 ccm, Zucker 6,4 % = 234 g, Aceton und Eisenchloridreaktion stark +.

Bei strenger Kost + 52,1 g Kohlenhydr. (ca. 3000 Kal. — 430 = 2570 Kal. wurde später auf 2000 bis 2100 Kal. eingeschränkt) im Durchschnitt von 3 Tagen 3325 ccm, Zucker 3,2 % = 106,4 g, Aceton 4,4 g, β-Oxybuttersäure 39,3 g.

Bei der Entlassung (25. Januar 1907) waren die Verhältnisse bei einer Kost von 2330 Kal. — 220 Kal. = 2110 Kal. (62 g Kohlenhydr.) Urinmenge 1850, Zucker 2,9 % = 53,65 g, Aceton 0,2 g, β-Oxybuttersäure 3,4 g.

Patientin befand sich Mitte September 1907 ganz befriedigend.

Patientin zeigte nun schon bei flüchtiger äußerer Betrachtung sich bemerkbar machende Gewichtsschwankungen.

Körpergewicht:

24. XI. 51,0 kg
29. XI. 54,2 kg
5. XII. 61,5 kg } in 6 Tagen Zunahme um 7,3 kg.

Dann ebenso rasche Abnahme:

10. XII. 55,6 kg
14. XII. 59,4 kg in 4 Tagen Zunahme um 3,8 kg.
19. XII. 53,6 kg in 5 Tagen Abnahme um 5,9 kg.

Während es sich hier um Perioden sehr reichlicher Nahrungsaufnahme handelte, wurde eine ähnliche Körpergewichtssteigerung noch einmal beobachtet während einer Periode von durchschnittlich 2000 Kaloriengehalt der Nahrung.

5. I.—15. I. 54,5—57,0 kg.

Blutdruck (Riva-Rocci und Fingerpalpation) variierte systolisch zwischen 165—170 mm Hg, diastolisch stets 125 mm Hg.

Die Gewichtszunahme machte sich zuerst nur dadurch geltend, daß Patientin ein frischeres, scheinbar gesunderes Aussehen bekam. Der Turgor der Gewebe nahm auffallend zu, die Haut verlor ihre Trockenheit. Man hatte den Eindruck, daß es der Patientin bedeutend besser gehe. Allerdings entsprach diesem äußern Eindruck das subjektive Befinden keineswegs. Zur Zeit des größten Körpergewichtes traten geringe Ödeme an den Knöcheln und an die Unterschenkel hinauf bis gegen die Knie auf. Sie klärten die auffällige Gewichtszunahme auf. Auch hier handelte es sich um eine ganz beträchtliche Wasseransammlung in den Geweben des Körpers. Ein Erguß in die Pleurahöhlen und in die Peritonealhöhle war nicht nachzuweisen. Dieser Fall zeigt besonders auffällig, welch große Wassermengen (bis über 7 l in 6 Tagen) sich in den Geweben des Diabetikers ansammeln können, ohne daß es zu physikalisch nachweisbaren Ergüssen in die serösen Höhlen oder zu einem beträchtlicheren Ödem im gewöhnlichen Sinne zu kommen braucht.

Zur Kontrolle der Wasserzufuhr wurde in einer dieser Perioden der Gewichtsschwankungen die von der Patientin neben der übrigen Kost nach subjektivem Bedürfnis aufgenommene Flüssigkeit gemessen.

In der Zeit vom 10. bis 14. Dezember (Gewichtszunahme 55,6 bis 59,4 kg) nahm Patientin zwischen 2,7 und 3,5 l Flüssigkeit zu sich. Sie schied dabei im Tag durchschnittlich 3390 ccm Urin aus.

In der Zeit vom 14. bis 19. Dezember (Gewichtsabnahme von 59,4 bis 55,6 kg) nahm Patientin zwischen 1,0 und 1,9 l Flüssigkeit zu sich. Sie schied dabei im Tag durchschnittlich 3100 ccm Urin aus.

Die Wasserretention machte sich in einem erhöhten Bedürfnis nach Flüssigkeitsaufnahme geltend.

Fall XII. M. Howald, 39 Jahr, Hausfrau (Basler Klinik).

Eintritt 15. August 1907. Keine erbliche Belastung.

Patientin litt häufig an Lungenkatarrh. Seit Dezember 1906 starker Durst. Große Urinmenge. Zunehmende Mattigkeit.

Status: Beidseitige Spitzenaffektion, wenig Auswurf, bis dato keine Tuberkelbac. gefunden. Urin: 0 Eiweiß, 0 Zylinder. Blutdruck nach Recklinghausen systolisch 140 ccm H_2O, diastolisch 98 ccm H_2O.

Bei gewöhnlicher Kost:

Menge	spez. Gew.	Zucker	Aceton und Eisenchloridreaktion sehr stark +.
4560	1032	6,1 % = 278 g	

Nach 16 Tagen strenger Kost + 25 g Brot und 600 ccm Kefir im Mittel von 2 Tagen:

Menge	Zucker	Aceton	β-Oxybuttersäure
4900	4,8 % = 235 g	6,1 g	21,6 g

Im weiteren Verlauf erwies sich dieser Fall als ein sehr schwerer. Die Kohlenhydrateinschränkung übte weder auf die Glykosurie noch auf die Acetonurie einen günstigen Einfluß aus. Die fortschreitende Verschlimmerung geht am deutlichsten aus dem Verhalten des NH_3 hervor. Bei Beginn wurden 3,75 g NH_3 ausgeschieden. Bei täglicher Einnahme von 60 g $NaHCO_3$ sank der Wert auf 0,90 g stieg dann aber trotz gleichbleibender Alkalizufuhr allmählich bis auf 5,05 g. An diesem Tag wurde die ganz außergewöhnliche große Menge Aceton + Acetessigsäure von 16,85 g ausgeschieden.

Es zeigte sich nun vom 24.—28. August eine Gewichtszunahme von 45,2 auf 50 kg, d. h. um 4,8 kg in 4 Tagen; es traten deutlichere Ödeme an den Unterschenkeln auf.

Eine ähnliche rapide Körpergewichtszunahme zeigte sich dann wieder vom 18.—21. September von 45,7 bis 48 kg, also 2,3 kg in 3 Tagen.

Diesmal war nicht die geringste Spur von Ödemen zu konstatieren, auch kein Erguß in die serösen Höhlen. Patientin sah etwas voller aus, daß subjektive Befinden war aber nicht entsprechend.

Nach dem 21. September wieder Körpergewichtsabnahme, Patientin hatte geringeres Durstgefühl, schied dagegen in reichlicherer Menge Urin aus, nämlich vom 22.—28. September im Mittel 5190 ccm.

Dabei wurden im Mittel pro Tag 23,52 g NaCl ausgeschieden mit einem Maximum von 0,579 % = 28,66 g am 27. September. Körpergewicht am 28. September 43,6 kg.

Vom 28. September bis 2. Oktober wieder großes Durstgefühl, Patientin nahm im Mittel an Flüssigkeit (neben der übrigen Kost) pro Tag auf 6550 ccm. Dagegen war die Urinmenge gegenüber früher vermindert, betrug im Mittel 4470 ccm.

NaCl-Ausscheidung im Mittel 12,57 g (Minimum am 30. September nämlich 0,199 % = 8,11 g).

Körpergewicht am 2. Oktober 47,2 kg. Zunahme in 4 Tagen um 3 kg.

Dabei war keine Spur von Ödemen vorhanden, keine nachweisbaren Ergüsse in den serösen Höhlen. Dagegen im allgemeinen volleres Aussehen. An den nächsten drei Tagen wieder vermindertes Durstgefühl (Aufnahme durchschnittlich 4550 ccm). Urinmenge dagegen wieder größer = 5530 ccm (Mittel) ausgeschiedenes NaCl im Mittel 17,76 g.

Körpergewicht am 5. Oktober 46,8 kg.

Diesmal waren die Verschiebungen geringeren Grades.

Es sei noch bemerkt, daß Patientin vom 18. September bis zum 5. Oktober die gleiche Kost erhielt. Der Urin enthielt kein Eiweiß

oder höchstens Spuren, keine Zylinder. Der Blutdruck schwankte in 9 Messungen diastolisch zwischen 96 und 110 und systolisch zwischen 128 und 160 cm H_2O nach Recklinghausen. Eine deutliche Beziehung zu den Schwankungen im Wassergehalt des Körpers war nicht zu beobachten.

Patientin zeigte also in dieser Beobachtungszeit gleichzeitig: Großes Durstgefühl, geringere Urinmenge, starke Herabsetzung der Kochsalzausscheidung (sowohl prozentisch wie absolut), intensive Körpergewichtszunahme ohne sichtbare Ödeme (oder solche höchstens in geringem Maße) rundere Körperformen, dann wieder: vermindertes Durstgefühl, große Urinmenge, erhöhte Kochsalzausscheidung, Abnahme des Körpergewichts, geringerer Turgor der Gewebe.

Bei den beobachteten Schwankungen können wir weder eine Polyurie als Ursache für die Polydipsie noch umgekehrt annehmen. Das Herz ist wegen der Ausscheidungsverhältnisse an sich als bedingender Faktor auszuschließen. Gegen einen renalen Ursprung der Verminderung des prozentischen NaCl-Gehaltes und der Harnmenge spricht in diesem Falle der rasche und intensive Wechsel in den Ausscheidungsverhältnissen an sich, das Fehlen von Symptomen plötzlich einsetzender Nierenreizung, ferner, daß der prozentische Gehalt anderer harnfähiger Stoffe wie z. B. des Gesamtstickstoffs, das eine Mal eher erhöht, das andere Mal nicht deutlich herabgesetzt war:

Zur Zeit der Gewichtszunahme am 19. IX. 0,608 % N, am 21. IX. 0,745 % N.

Zur Zeit der Gewichtsabnahme vom 22.—28. IX. zwischen 0,538 und 0,655 %.

Zur Zeit der Gewichtszunahme vom 29. IX.—2. X. zwischen 0,568 und 0,599 %.

Ferner sprach auch der im allgemeinen mäßige Blutdruck nicht für eine solche Annahme.

Im späteren Verlauf wurden noch einige Male ähnliche Schwankungen, am intensivsten vom 30. Oktober (44,6 kg) bis 9. November (53,6 kg), d. h. in 10 Tagen um 9 kg, beobachtet; indessen war nicht immer eine deutliche Beziehung zur absoluten Kochsalzausscheidung zu beobachten.

Abgesehen von kachektischen Ödemen erwähnt Naunyn[1]) schon frühzeitig auftretende Ödeme bei komplizierender Arteriosklerose und Myodegeneratio. Nach v. Noorden[2]) dagegen neigen die Diabetiker im allgemeinen wenig zu Ödemen, so daß diese oft

1) l. c. p. 243.
2) l. c. p. 87.

bei gleichzeitigen Nieren- und Herzleiden ausbleiben. Um so mehr wurde v. Noorden durch die Beobachtung überrascht, „daß bei „Haferkuren“ oft ansehnliche Mengen Wasser im Körper von Zuckerkranken unter Bildung von Ödemen zurückbleiben; nach Rückkehr zur kohlenhydratfreien Diät wird das Wasser in breitem Strome wieder abgegeben“. Den unserigen ganz ähnliche Beobachtungen sind kürzlich von W. Falta und A. Gigon[1]) veröffentlicht worden. Falta beobachtete bei Einschränkung der Kohlenhydrate und Sinken der Diurese bei N-Gleichgewicht ein rapides Ansteigen des Körpergewichts. Gigon[2]) sah diese in einer Periode von N-Retention. Es wird auch von ihnen auf die Veränderung des Aussehens der Patienten hingewiesen; im Falle Gigon's zeigte sich auch eine geringe Schwellung in der Knöchelgegend. Es muß vorderhand dahingestellt bleiben, ob diese verschiedenen Beobachtungen in ihrem Wesen einheitlicher Natur sind.

Kurz zusammenfassend ergibt sich aus unseren Beobachtungen an 4 Fällen, daß bei schwerem Diabetes auffallende Gewichtsschwankungen vorkommen können, die auf rasch ändernden Wasserbestand des Organismus zurückgeführt werden müssen. Die Wasserretention macht sich zuerst darin geltend, daß die Patienten in auffälliger Weise ein volleres, scheinbar gesunderes Aussehen bekommen, das Gesicht wird runder, die trockene, schlaffe Haut wird feuchter und gespannter, die schlaffen Gewebe nehmen an Turgor zu. Auf diese Weise können die Patienten binnen weniger Tage um mehrere Kilogramm zunehmen, ohne daß eine Flüssigkeitsansammlung in den serösen Höhlen oder eine ödematöse Schwellung konstatiert werden kann. Manchmal weist aber doch das Auftreten geringer Ödeme an den Unterschenkeln und besonders der Knöchelgegend auf die wahre Ursache der Gewichtszunahme hin. Auf jeden Fall entfällt aber auf sie nur der geringste Teil des retinierten Wassers.

Nach den Untersuchungen Engel's[3]) über die Aufnahme intravenös injizierter physiologischer Kochsalzlösung durch die Gewebe müssen wir annehmen, daß auch hier in erster Linie die Muskeln ($^2/_3$), in zweiter Linie die Haut (mit $^1/_6$ des aufgenommenen Wassers) beteiligt sind. Da die Aufstappelung des Wassers weder durch kardiale noch durch renale Störungen erklärt werden kann, so müssen wir wohl entweder den Kapillarendothelien eine primäre

1) W. Falta u. A. Gigon, Zeitschr. für klin. Med. Bd. 61 1907.
2) A. Gigon, id. Bd. 63 1907.
3) W. Engel: Archiv für exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 51 1904 p. 346.

Rolle zuschreiben oder dann annehmen, was mir als wahrscheinlicher erscheint, daß die Aufstapelung von Wasser in den Geweben das ursächliche Moment darstellt. Ein solcher „Gewebedurst" würde den ganzen Symptomenkomplex erklären: primär vermehrte Wasser- und Kochsalzaufnahme durch die Gewebe, sekundär vermehrter Durst, verminderte Harnflut und herabgesetzte Kochsalzausscheidung.

Es ist in solchen Fällen natürlich schwer zu entscheiden, welcher Wasserbestand als der Norm entsprechend anzusehen sei. Zur Zeit des Minimums des Körpergewichts deuten die trockene, spröde Haut und die welke Muskulatur auf eine pathologische Austrocknung der Gewebe hin, andererseits dürfte kaum das maximale Körpergewicht dem normalen Wassergehalt entsprechen. Die Patienten fühlten sich auch tatsächlich bei mittleren Körpergewichten subjektiv am wohlsten.

Es liegt mir vorderhand weniger daran, nach mehr oder weniger gestützten erklärenden Hypothesen zu suchen, als vielmehr auf diese, wie mir scheint, interessante Wasseraufspeicherung in den Geweben überhaupt hinzuweisen. Es sei aber erwähnt, daß sich eine deutliche Beziehung zur Zuckerausscheidung nicht feststellen ließ, daß die Beobachtung nur bei schweren Diabetesfällen gemacht wurde, und daß bei einer Patientin diese Wasseraufspeicherung eintrat, nachdem für wenige Tage das Natrium bicarbonicum ausgesetzt worden war. Dieses könnte ev. an eine Beziehung zur Acidose der Gewebe denken lassen.

Der Nachweis des Vorkommens solch starker Schwankungen im Wassergehalt der Gewebe der Diabetiker läßt es berechtigt erscheinen auch in der Deutung geringer Körpergewichtszu- oder -abnahme beim Diabetiker sehr vorsichtig zu sein. Jedenfalls verdient der Wasserstoffwechsel der Zuckerkranken noch größere Beachtung, als ihm bis jetzt zuteil geworden ist.

Zusammenfassung.

Zwei Fälle von Diabetes mellitus (Kurven 1, 2) zeigten, wie außerordentlich rasch und intensiv das Zuckerumsetzungsvermögen unter der Schonung, die für den Organismus die Einschränkung der Kohlenhydrate bedeutet, unter Umständen wachsen kann; der Organismus zeigte in den betreffenden Fällen die ausgesprochenste Tendenz, sich wieder der normalen Funktionsfähigkeit zu nähern, sobald er nur in diesem Bestreben durch Regelung der Diät unterstützt wurde. Auch das geringe Überschreiten der momentanen Toleranzgrenze vermag der Organismus unter Umständen noch zu überwinden („relative Toleranzgrenze"). Die Kohlenhydratmenge, die auch

für längere Zeit das Maximum des Zuckerbrennungsvermögens bildet („absolute Toleranzgrenze"), kann dabei um ein Mehrfaches höher liegen.

Als wesentliches, die diabetische Stoffwechselstörung verschlimmerndes Moment fällt in Betracht die die Toleranz überschreitende Mehrzufuhr von Kohlenhydraten. Die in einer dauernden funktionellen Überlastung des Zuckerumsetzungsvermögens liegende Schädigung hat großen Anteil an der Progredienz des Diabetes.

Lävulose kann, ohne momentan merklich die Glykosurie zu steigern, eine nachdauernde Schädigung der Toleranz bewirken.

Abgesehen von den durch die Nahrungsaufnahme bedingten Schwankungen in der Zuckerausscheidung können solche periodischer und gesetzmäßiger Natur dem diabetischen Organismus an sich zukommen.

Zwischen Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel kann in Fällen schweren Diabetes insofern eine Beziehung bestehen, als bei hoher Eiweißzufuhr und einseitiger Kohlenhydratentziehung mehr auf Eiweiß beziehbarer Zucker ausgeschieden wird, und demnach der Quotient D:N steigt. In solchen Fällen kann die Einschränkung der Eiweißzufuhr von günstigerem Einfluß auf die Glykosurie sein, als die Kohlenhydratentziehung.

Es kann die energische Kohlenhydratentziehung auch in Fällen schweren Diabetes mit starker Acidose von außerordentlich günstigem Einfluß sein. Dieser dürfte, z. T. wenigstens, so erklärt werden, daß das Zuckerumsetzungsvermögen des Organismus unter der Schonung, die für diesen die Kohlenhydratentziehung bedeutet, erstarkt. Die Besserung der Zuckerverbrennung übt ihrerseits einen günstigen Einfluß auf die Acidose aus.

Während im allgemeinen bei Fettzufuhr eine praktisch in Betracht fallende Vermehrung der Acidosekörper im Urin nicht auftritt, zeigte ein Fall eine ganz auffallende Abhängigkeit der Größe der Acetonurie von der Menge eingeführten Fettes (sowohl Butter wie Speck) (Kurve 3).

Große Alkoholgaben hatten in diesem Falle eine einschränkende Wirkung auf die Acetonurie. Sie schienen aber einen schädlichen Einfluß auf die Toleranz auszuüben.

In drei Fällen zeigte sich ein deutlicher Einfluß der Alkalizufuhr (Natr. bicarb.) auf die Gesamtstickstoffausscheidung des Urins. Während der Natrongaben wurde in Relation zur N-Einfuhr weniger, bei Aussetzen jener mehr Gesamtstickstoff ausgeschieden.

An vier Fällen schweren Diabetes ließen sich auffallende Schwankungen des Körpergewichts konstatieren, die nicht durch Stoffansatz resp. Stoffverlust zu erklären waren, vielmehr auf eine Wasserretention zurückzuführen sind. Es können auf diesem Wege mehrere Liter Wasser binnen weniger Tage retiniert werden, ohne daß sichtbare Ödeme oder nachweisbare Ergüsse in den serösen Höhlen auftreten. Dabei bekommen die Patienten ein volleres, scheinbar gesunderes Aussehen. Die Haut wird feuchter, der Turgor der Gewebe nimmt zu. Zur Zeit der Körpergewichtszunahme wird infolge größeren Durstgefühls mehr Wasser aufgenommen, die Urinmenge dagegen nimmt ab. Umgekehrt zur Zeit der Körpergewichtsabnahme. Primär dürften diese Schwankungen ihren Grund haben in einer vermehrten Wasseraufnahme resp. Abgabe durch die Gewebe (vorz. Muskeln und Haut).

XI.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.
(Prof. Dr. Krehl.)

Über das Vorkommen hämolytisch wirkender Substanzen im Mageninhalt und ihre Bedeutung für die Diagnose des Magencarcinoms.

I. Mitteilung.

Von

Dr. E. Grafe,
Assistent der Klinik.

und

Dr. W. Röhmer,
Oberarzt im 1. Els. Pion.-Bat. Nr. 15, kommandiert zur Klinik.

Die sich häufenden Beobachtungen, daß bei Carcinomatösen die sekundäre Anämie sowie der starke oft rapide verlaufende Verfall der Kräfte in keinem Verhältnisse zu dem oft kleinen lokalen Befunde stehe, haben schon seit einer Reihe von Jahren dazu geführt, das Wesentliche des Krebskachexie nicht mehr nur als die Folge lokaler, intensiver Wachstums- und Zerstörungsprozesse anzusehen. Es drängte sich immer mehr die Überzeugung auf, daß von dem lokalen Herd aus giftige Substanzen irgendwelcher Art in den Kreislauf geraten und so zu einer Intoxikation des ganzen Körpers führen. Marchand (11), v. Leyden (10), Riegel (16) und andere haben besonders auf die Notwendigkeit einer solchen Annahme hingewiesen. Es hat daher auch nicht an Versuchen gefehlt, aus dem Carcinomgewebe giftige Substanzen zu isolieren. Hierhin gehören das von Griffitt aus dem Harn hergestellte Cancerin, angeblich ein Ptomain, dessen Injektion nach Casteli's Untersuchungen bei Kaninchen Leukocytose, Abmagerung und Anämie hervorruft, ferner giftige, basische Alkaloide [Feltz (5), Ewald (3) u. a.], die sich jedoch nicht als spezifisch für Carcinom erwiesen. In neue, aussichtsvollere Bahnen wurden die Untersuchungen gelenkt durch den interessanten Befund Bards (1), daß der hämorrhagische Urin, sowie hämorrhagische Exsudate der serösen Häute bei Carcinom im Gegensatz zu andersartigen Affektionen

hämolytisch wirken. Unabhängig von Bard stellt dann Kullmann (8, 9) aus Mamma und Uteruscarcinom nach der Brieger-Wassermann'schen Methode zur Toxingewinnung einen Glyzerinkochsalzextrakt dar, der Menschen- und Tierblutkörperchen löste. Der wirksame Stoff war coctostabil, wasser- und alkohollöslich und nicht komplexer Natur. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Micheli und Donati (13) bei ihren Untersuchungen über die hämolytischen Eigenschaften der Extrakte von Organen und malignen Geschwülsten. Die von ihnen gefundenen Hämolysine sollen sämtlich ätherlöslich und durch Autolyse hervorgerufen sein. Während jedoch die Organhämolysine auch alkohollöslich waren und durch Kochen nicht zerstört wurden, fehlten diese beiden Eigenschaften den Carcinomhämolysinen. Die Frage nach der Identität beider Stoffe lassen die italienischen Forscher offen.

Die ersten Angaben über das Vorkommen von hämolytisch wirksamen Substanzen in Organextrakten stammen von Metschnikoff (12) und dessen Schülern. Später haben Korschun und Morgenroth (7) diese Substanzen genau untersucht und festgestellt, daß sie coctostabil, in Alkohol löslich und nicht komplexer Natur sind, sowie daß sie keine Antikörper bilden können. Ihre Untersuchungsobjekte waren Magen, Darm, Lymphdrüsen und Pankreas von Mäusen, Ochsen, Meerschweinchen und Hunden.

Die Resultate dieser interessanten Untersuchungen sind offenbar wenig beachtet worden. Durch Tallqvist's (17) große, gedankenreiche Arbeit über die Pathogenese der perniziösen Anämie, sowie die Analyse der hämolytischen Lipoidsubstanz des Bothriocephalus latus durch ihn und Faust (4) ist dann von neuem die Aufmerksamkeit auf diese Hämolysinbefunde gelenkt worden. Sie konnten sowohl aus normaler Schleimhaut der Magendarmkanals wie aus Magencarcinom nach der von ihnen für das Bothriocephalushämolysin angewandten Methode Fettkörper isolieren, die die größte Ähnlichkeit mit dem Wurmlipoid besitzen. Sie enthalten ebenfalls viel Fettsäuren, vor allem Ölsäure sowie Cholesterin. Die Jodzahl beider Substanzen ist die gleiche, was auch für ihre nahe Verwandtschaft, wenn nicht Identität spricht.

Die hämolytischen Eigenschaften der genuinen Drüsensekrete sind in den letzten Jahren besonders an Pankreasfisteln von Hunden durch Delezenne (2), Friedemann (6), Wohlgemuth (18), Neuberg und Reicher (14) studiert worden. Das, was bisher über die hämolytischen Eigenschaften des frischen Magensaftes bekannt geworden ist, beschränkt sich im wesentlichen

auf die Untersuchungen von Neuberg und Reicher. Sie fanden, daß bei Hunden der native, genau neutralisierte Magensaft in geringen Mengen bis herunter zu 0,1 ccm eine komplette Hämolyse des Kaninchenblutes in 5% Lösung herbeizuführen vermag.

Durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Cohnheim und Herrn Dr. Dreyfuß hatten wir Gelegenheit, bei 2 Hunden den Magensaft nach einem Probefrühstück auf seine hämolytischen Eigenschaften zu untersuchen und konnten auch für diese Fälle die Angaben von Reicher und Neuberg bestätigen. Der wirksame Stoff ging nicht in den Äther über.

Soweit uns die Literatur bekannt ist, wurden bisher weder bei gesunden noch bei kranken Menschen Untersuchungen über den Hämolysingehalt des Magens angestellt.

Wir setzten uns daher, angeregt vor allem durch die erste große Arbeit von Tallqvist (17), die Aufgabe, zu prüfen, ob sich auch im menschlichen Magensaft hämolytisch wirksame Substanzen vorvorfinden. Für den Fall, daß normalerweise keine Hämolysine im Magensaft vorhanden wären oder daß sie leicht ausgeschaltet werden könnten, hofften wir, eventuell für die Diagnose des Magencarcinoms, die trotz aller neueren Fortschritte auf diesem Gebiete in vielen Fällen noch immer auf große und z. T. unüberwindliche Schwierigkeiten stößt, neue Gesichtspunkte zu gewinnen. Es wäre ja möglich, daß ein ähnlicher Fettkörper, wie Tallqvist ihn beim Bothriocephalus dargestellt und für das Carcinom vermutet hat, in den Magensaft überginge, wenn auch a priori die Wahrscheinlichkeit, ihn in nachweisbaren Mengen zu gewinnen, nicht sehr groß war. Tallqvist selbst gibt an, daß die Extrakte eines ganzen Tumors oft nur geringe Mengen wirksamen Hämolysins enthalten.

Es kam somit alles auf einen Versuch an.

Dabei wurde zunächst in folgender Weise verfahren. Abends zuvor fand eine gründliche Klarspülung des Magens statt. Am nächsten Morgen wurde nüchtern oder $^3/_4$ Stunden nach Einnahme eines Ewald'schen Probefrühstücks (Wasserwecken, nicht Milchbrötchen) ausgehebert, wenn irgend angängig ohne Spülung, sonst mittels 100 ccm physiologischer NaCl-Lösung oder destillierten Wassers. Wurde auf die Ausspülung am vorhergehenden Abend verzichtet, so erfolgte sie morgens einige Zeit vor Einnahme des Probefrühstücks.

Die gewonnene Masse wurde mit NaOH gegen Lackmuspapier leicht alkalisiert und mit der gleichen Menge Äther auf dem Schüttelapparat 12 Stunden geschüttelt. Den Mageninhalt nach Probemahlzeiten zu verwenden erwies sich als unzweckmäßig, weil ganz unkontrollierbare Mengen verschiedenster Substanzen, besonders Fette, daraus in den Äther

gingen; aus dem gleichen Grunde gaben wir Wasserwecken statt Milchbrötchen als Frühstück.

Die Ätherschicht wurde dann abgehoben, der Äther verjagt, der Rückstand mit physiologischer Kochsalzlösung möglichst gut verrieben; die entstandene Emulsion, welche zahlreiche gröbere Bröckel einer gelblichen fettigen Masse enthielt, wurde in fallenden Mengen zu je 1 ccm einer 5 %igen Aufschwemmung mehrfach gewaschener frischer Kaninchenblutkörperchen zugesetzt und mit NaCl-Lösung auf 3 ccm aufgefüllt. Nach 3stündigem, durch 1—2maliges Schütteln unterbrochenen Verweilen im Brutschrank (37°) wurde das Ergebnis festgestellt; die Röhrchen blieben über Nacht im Eisschrank, um am nächsten Morgen nochmals geprüft zu werden. Als hämolytisch wurden nur die Magensäfte betrachtet, deren Emulsion die Blutkörperchen völlig zur Lösung gebracht hatte ohne Braunfärbung, wie sie bei ungenügender Alkalisierung häufig ist.

Die Untersuchungen erstrecken sich auf 18 Magenkranke. Die Diagnose lautete: 8 mal Carcinoma ventric., 6 mal Ulcus rotund. ventric., davon 1 Kranker mit einem gewissen Verdacht auf Magencarcinom, ferner je 1 mal psychogene Magenbeschwerden, benigne Pylorusstenose mit Gastrosuccorrhöe, Bleikolik (wahrscheinlich), gastrische Krise (wahrscheinlich).

Die Hämolyse fiel bei sämtlichen 8 Magencarcinomen positiv aus, alle anderen (10) Magensäfte hämolysierten nicht, darunter auch der Kranke, bei dem ein gewisser Verdacht auf Magencarcinom bestand.

Nr. 15: 57jähriger Mann, seit 3 Jahren Magenbeschwerden, seit $^3/_4$ Jahren Verschlimmerung: Magenschmerzen, Aufstoßen, Erbrechen, Appetitmangel, Blässe, Kachexie, in 8 Tagen 1,2 kg Gewichtsverlust, zweifelhafte Resistenz der Oberbauchgegend, keine Dilatation, morgens keine Reste; nach Probefrühstück und -mahlzeit freie HCl + 22 und ± 0, Ges.-Az. 58 und 91. Milchsäure in Spuren. Hämolyse negativ. Operation abgelehnt. Verlauf unbekannt.

Von den 8 Magencarcinomen sind 6 durch Operation bestätigt worden; bei einem wurde sie wegen Verdachts auf Metastasen in der Pleura von chirurgischer Seite abgelehnt. 3 Fälle, verdienen aus mehreren Gründen ausführlichere Erwähnung.

Nr. 11: 35jähriger Kupferschmied. Seit 5 Jahren Magenbeschwerden, vor 3 Jahren Bleikolik ärztlich festgestellt. Seit 1 Monat heftige Magenschmerzen in Anfällen, Aufstoßen, Erbrechen, Appetitverlust, Blässe, keine Kachexie, kein Tumor, keine Dilatation, keine Reste morgens, nach Probefrühstück (2 mal) HCl-Defizit 30 und 30, Ges.-Az. 28 und 16, nach Probemahlzeit Defizit 40 und 50, Ges.-Az. 39 und 42. Milchsäure positiv. Keine Zeichen für Tabes. Abgesehen von der Anamnese für Bleivergiftung keine Anhaltspunkte. Hämolyse zweimal

negativ. Probelaparotomie. Befund am Magen und Gallenblase bei der Operation negativ. Es wird sich demnach wahrscheinlich doch um Bleikolik gehandelt haben.

Nr. 9: 47jähriger Arbeiter. Seit $^1/_2$ Jahr Magenschmerzen. Appetit gut. Trotzdem in 3 Wochen 2,5 kg Gewichtsverlust. Aufstoßen, Erbrechen, Kachexie, tastbare Geschwulst, Dilatation nicht vorhanden. Morgens nüchtern stets 50—100 ccm hellgrünliche, leicht opalisierende Flüssigkeit zu gewinnen; in dieser freie HCl + 16, + 13, + 9, Ges.-Az. 48, 24, 42. Nie Speisereste vom Tage vorher. Nach Probefrühstück (3 mal) freie HCl + 6, + 15, — 6, Ges.-Az. 44, 46, 30. Probemahlzeiten an den gleichen Tagen: HCl-Defizit — 20, — 18, einmal freie HCl + 19, Ges.-Az. 41, 62, 68; einmal Blutspuren, einmal lange Bazillen, Speisen stets gut verdaut. Hämolyse 6 mal positiv. In Narkose zweifelhafte Resistenz fühlbar. Operation: mit der Leber verwachsenes kindsfaustgroßes ulceriertes Magencarcinom.

Während in diesen beiden Fällen die klinische Diagnose zweifelhaft war, ist der dritte dadurch ausgezeichnet, daß sie mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auf Magencarcinom gestellt wurde. Sie erwies sich als falsch. Der Irrtum wurde verursacht durch das Zusammentreffen von muskulärem Pylorospasmus mit Ulcus rotund. ventric.

Nr. 16: 54 Jahre. Seit 7 Jahren zeitweise Erbrechen, seit $^1/_2$ Jahr fast jede Nacht. Magenschmerzen. Aufstoßen. Appetitverlust. In $^1/_2$ Jahr 16 kg Abnahme, in der Klinik in 6 Tagen 2 kg. Blässe. Kachexie. Zweifelhafte Resistenz in der Gegend des Pylorus. Mäßige Dilatation. Morgens nüchtern Speisereste ohne freie HCl. Nach Probefrühstück und -mahlzeit HCl-Defizit von 18, 12, 35, Ges.-Az. 11, 20, 57. Spur Milchsäure. Hämolyse 3 mal negativ.

Klinische Diagnose: Maligne Pylorusstenose auf dem Boden einer gutartigen. Operation: sehr starker Pylorospasmus (muskulär, nicht narbig); ohne Zusammenhang damit an der kleinen Kurvatur ein markstückgroßes gutartiges Ulcus.

In den 3 erwähnten Fällen entsprach der Ausfall der hämolytischen Reaktion dem Operationsbefunde insofern, als sie bei dem Kranken mit Carcinom positiv, bei den beiden anderen Kranken negativ war.

Der Methode selbst hafteten freilich noch eine Reihe von Fehlerquellen an.

Zwar stimmten die Ergebnisse bei wiederholten Prüfungen des gleichen Magens stets gut überein: bei dem einen Kranken wurde 6 mal der gleiche positive, bei einem anderen sogar 11 mal ein negativer Befund erhoben. Indessen mußten zahlreiche Untersuchungen ausscheiden, weil die Proben trotz anscheinend richtiger Alkalisierung Braunfärbung statt einfacher Hämolyse zeigten oder

weil es nicht gelang, die Ätherschicht von den übrigen Schichten so zu trennen, daß sie allein abgehoben werden konnte. Außerdem fielen mehrere hochgradige Gastrektasien aus, bei denen auch durch viele Liter Spülwasser eine Klarspülung des Magens sich nicht ermöglichen ließ. Der größte Mangel lag darin, daß die Emulsion grobe, fetttropfenähnliche Bröckel enthielt, die die Beurteilung störten und quantitative Proben nur schätzungsweise anzustellen erlaubten.

Wir betrachteten daher die bisherigen von dem einen von uns (R.) angestellten Untersuchungen als Vorversuche.

Ihre Ergebnisse waren so ermutigend, daß wir beschlossen, die weiteren Untersuchungen mit verbesserter Methode auf breiterer Basis anzulegen und zu versuchen, über die Art des hämolytisch wirkenden Stoffes Aufschluß zu gewinnen. Dabei ergab sich das folgende Verfahren als das zweckmäßigste.

Der wie oben geschildert gewonnene Mageninhalt nach Probefrühstück wird filtriert; nur wenn zu erwarten steht, daß das Filtrat weniger als 20 ccm beträgt, wird der unfiltrierte Mageninhalt benutzt. Die Flüssigkeit wird mit $\frac{1}{1}$ Norm. NaOH gegen Lackmuspapier neutralisiert ($\frac{\text{Norm.}}{10}$ NaOH würde die Menge zu stark vergrößern) und auf je 20 ccm 0,8 ccm $\frac{\text{Norm.}}{10}$ NaOH zugefügt zur Neutralisierung der etwa beim Schütteln noch frei werdenden Säure. Dann etwa 12 Stunden lang Schütteln mit der doppelten Menge Äther und Abheben der Ätherschicht. Läßt sie sich auch nach einigem Stehen nicht ohne weiteres von der zweiten weißlichen, oft gallertig-dickflüssigen Schicht trennen, so wird sie abzentrifugiert. In letzter Zeit haben wir auf die liebenswürdige Anregung der Herren Professor v. Dungern und Dr. Warburg oft das Filtrat nur etwa 5 Minuten lang im Scheidetrichter geschüttelt und auf diese Weise auch einen erheblichen Teil der Hämolysinmenge in den Extrakt bekommen, doch eignet sich dies abgekürzte Verfahren, wie es scheint, nur für qualitative Bestimmungen.

Nach nochmaliger Prüfung der Reaktion der untersten, meist bräunlichen, wässerigen Schicht — sie muß gegen Lackmuspapier deutlich alkalisch sein — wird der Äther in Porzellanschälchen verjagt, am besten durch Stehenlassen an einem warmen Ort oder im Vakuum. Über die Wirkung der Wärme auf die hämolytische Kraft vgl. unten.

Der Rückstand bildet meist eine äußerst dünne, kaum sichtbare Schicht, manchmal gelblich-weiße Tröpfchen, die oft nicht am tiefsten Punkt, sondern nahe dem Rande des Schälchens haften. Dem Rückstand wird so viel 0,85 %ige NaCl-Lösung zugesetzt, daß jedem ccm der letzteren 10 ccm des filtrierten Mageninhalts entsprechen, und durch Verreiben mittels Glasstab eine möglichst feine weißliche Emulsion her-

gestellt. Mußte unfiltrierter Mageninhalt benutzt werden, so wird der Rückstand mit halb so viel Kochsalzlösung verrieben, als Mageninhalt verwendet wurde; quantitative Bestimmungen sind in diesem Falle der stärkeren Bröckel wegen nur schwer möglich. Es empfiehlt sich dann, je ein Reagenzglas mit 1,0, 0,5, 0,3, 0,1 und 0,05 ccm der Emulsion anzusetzen, da bei derartiger Verdünnung die fettigen groben Bröckel die Beurteilung weniger stören; bei filtriertem Mageninhalt verwenden wir 2,0, 1,0, 0,5 und 0,1 ccm der Emulsion. Danach Zusatz von Blutkörperchenaufschwemmung, Verweilen im Brutschrank unter mehrmaligem Schütteln und Aufbewahrung im Eisschrank wie oben beschrieben. Da in einzelnen Fällen die Hämolyse noch Stunden hindurch langsam fortschreitet, wurden erst die am nächsten Morgen gefundenen Ergebnisse verwertet.

Im einzelnen möchten wir zunächst nochmals die gründliche Klarspülung des Magens vor der Untersuchung als unbedingt notwendig betonen, eine Forderung, die bei stärkeren Dilatationen oft nur schwer zu erfüllen ist.

Die Hauptschwierigkeit liegt zweifellos in der Feststellung des Alkalescenzgrades. Ob er richtig getroffen war, läßt sich nur durch Prüfung der nach dem Abhebern des Äthers zurückgebliebenen wässerigen Schicht erkennen. Reagiert sie gegen Lackmuspapier sauer, oder ist die Hämolyse unter Braunfärbung eingetreten, so ist die Probe unbrauchbar, da störende Säuren in den Äther übergegangen sein können, die ihrerseits hämolysieren. Bei neutraler Reaktion hat nach unseren Erfahrungen nur der negative Befund eine Bedeutung; dem positiven haften aus dem gleichen Grunde Fehlerquellen an, die sich nicht beurteilen lassen, zumal die Neutralisierung gegen Lackmuspapier keineswegs eine scharfe Grenze gibt. Praktisch wichtig ist, daß ein in die Flüssigkeit geworfener Streifen Lackmuspapier manchmal erst nach einigen Minuten die wirkliche Reaktion anzeigt.

Den bisherigen Erfahrungen nach müssen ferner alle die Proben als zweifelhaft angesehen werden, bei denen die Hämolyse bereits in den ersten 5—10 Minuten eintritt, sowie alle nicht vollständigen Hämolysen (vgl. unten Nr. 62 und 66).

Mit Hilfe der geschilderten Methode haben wir den Inhalt von 109 Mägen $^3/_4$ Stunden nach Einnahme eines Probefrühstücks untersucht. Daß es möglich war, in wenigen Monaten ein verhältnismäßig so großes Untersuchungsmaterial zu erhalten, verdanken wir einmal dem Umstande, daß unserer Klinik zahlreiche Magenkranke zugehen. Ferner aber erhielten wir durch die Herren Dr. Hirschel, Stabsarzt Metzner und Nastkolb, sowie v. Eichborn und Werner Untersuchungsmaterial aus der chirurgischen Klinik und dem Samariterhaus hier. Wir danken allen diesen Herren Kollegen auch an dieser Stelle für ihre Mithilfe herzlichst.

Von den 109 untersuchten Fällen waren: Magengesunde 17, Ulcera rotund. ventric. 19, andere Magenleiden außer Carcinom oder

Carcinomverdacht 30, durch Operation oder Sektion bestätigte Magencarcinome 13, andere nur klinisch sichere Magencarcinome 15, nicht völlig aufgeklärte carcinomverdächtige Fälle 15.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sollen im folgenden näher erläutert werden.

Von den 17 Magengesunden hämolysierte keiner. Die klinische Diagnose lautete 5 mal Cholelithiasis, 3 mal hysterisches Erbrechen, 6 mal gastrische Krisen, 1 mal Chlorose, 1 mal Lebercarcinom, 1 mal Darmcarcinom, 1 mal Darmtuberkulose, 1 mal völlige Gesundheit.

Der letzte Fall dieser Gruppe sei noch hervorgehoben, bei dem sich klinisch nicht entscheiden ließ, ob es sich um ein Rezidiv einer epigastrischen Hernie oder ein beginnendes Magencarcinom handelte.

Nr. 5: Es betraf einen 46jährigen, etwas kachektischen Mann. Wegen heftiger Magenbeschwerden (Schmerzen, unabhängig von der Mahlzeit, häufiges Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Abmagerung) war er im Dezember 1906 operiert worden. Damals wurde eine epigastrische Hernie gefunden. Nach 4 monatlicher Pause traten die alten Beschwerden in großer Heftigkeit wieder auf. In den letzten 3 Wochen vor seiner Aufnahme in die Klinik im November 1907 hatte er angeblich $3^1/_2$ kg abgenommen. Motorisch ließ sich am Magen keine Insufficienz nachweisen, die Aufblähung war sehr schmerzhaft. Die Säurewerte nach Probefrühstück waren: HCl: + 25, Ges.-Az.: 63, Milchsäure negativ, nach Probemahlzeit Ges.-Az.: 52, HCl: — 11, Milchsäure negativ. Eine sichere Resistenz war nicht zu fühlen. Der Ätherextrakt des Mageninhaltes zeigte bei zweimaliger Prüfung keine Spur von Hämolyse. Bei der Probelaparotomie fand sich eine epigastrische Hernie mit starken Netzverwachsungen, am Magen nichts.

Auch von den 19 Kranken, bei denen die klinische Diagnose „Magengeschwür" lautete, hämolysierte kein einziger.

Unter ihnen verdient ein Fall besonders Erwähnung, da er klinisch zuerst durchaus als Carcinom imponierte.

Nr. 26: Es handelte sich um eine 40jährige Frau in mittelmäßigem Ernährungszustande. 1899 litt sie an ulcusartigen Beschwerden, war dann aber völlig gesund bis zu 3 Monaten vor ihrer Aufnahme Anfang 1908. Dann Erkrankung mit Leibschmerzen, Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Gewichtsabnahme (6 kg in $^1/_4$ Jahr). Die Ausheberung ergab sehr niedrige Säurewerte und meist Fehlen von Salzsäure, hin und wieder Blut. Bei der Durchleuchtung des Magens nach Einnahme von Wismutbrei war eine deutliche Einschnürung in der Mitte zu sehen. Alles sprach dafür, daß es sich um die Entwicklung eines Carcinoms auf dem Boden eines alten Ulcus, das zur Sanduhrform des Magens geführt hatte, handelte. Die wiederholt ausgeführte Prüfung

auf das Vorhandensein eines Hämolysins war stets negativ. Die Kranke lehnte die Probelaparotomie ab und wurde entlassen. Nach Mitteilung des Arztes nahm sie in 5 Wochen 5,5 kg zu, so daß dadurch die anfängliche Diagnose Carcinom höchst unwahrscheinlich geworden ist.

In der nächsten Gruppe seien die übrigen Magenkranken abgesehen von denen zusammengefaßt, bei welchen die Frage, ob Magencarcinom mit in Betracht käme, erörtert werden mußte, kurz die Fälle, bei denen ebenso wie bei den vorigen Gruppen Magencarcinom ausgeschlossen werden konnte. Auch bei diesen — 30 — Kranken fielen die Hämolyseversuche negativ aus bis auf einen, der uns durch seine ganz auffallend schnelle und vollständige, ihrer Bewertung nach also zweifelhafte Hämolyse auffiel und im theoretischen Teil näher erörtert werden soll (Nr. 62); klinisch handelte es sich um eine anscheinend unkomplizierte Gastroptose, die leider nur einmal hämolytisch geprüft werden konnte. Die übrigen 29 sämtlich nicht hämolysierenden Fälle dieser Gruppe bestanden aus 12 Gastritiden, 11 Dyspepsien, 2 Gastroptosen, je 2 Supersekretionen und Achylieen.

Ganz auffallend anders bezüglich der Hämolyse verhielten sich die Kranken, bei denen Magencarcinom differentialdiagnostisch in Frage kam.

13 von ihnen, bei denen die Diagnose Carcinoma ventriculi durch Operation oder Sektion sicher gestellt wurde, hämolysierten sämtlich. Einer der hierher gehörigen Mageninhalte mußte unfiltriert geprüft werden. Bei den übrigen waren meist 2 ccm der Emulsion zur vollständigen Lösung nötig, oft genügte auch 0,5 ccm. In einem Falle reichte sogar 0,2 ccm der Emulsion schon dazu aus, d. h. die in 2 ccm des filtrierten Mageninhalts enthaltene hämolysierende Substanz genügte, um die in 1 ccm 5% Blutkörperchenaufschwemmung vorhandenen Erythrocyten zu lösen. Es handelte sich um eine Patientin, bei der 6 Monate vorher wegen nicht mehr resezierbaren Magenkrebses die Gastroenterostomie ausgeführt worden war, und jetzt die ganze vordere Magenwand eine derbe höckerige Tumormasse bildete, wie sich durch die schlaffen Bauchdecken durchfühlen ließ.

Gleichfalls stets positiv fielen die Hämolyseversuche aus bei 15 klinisch sicheren, aber weder durch Operation noch durch Sektion bestätigten Magencarcinomen. Als klinisch sicher lassen wir nur dann ein Magencarcinom gelten, wenn Kachexie, sehr niedrige Salzsäurewerte und sicher palpabler Tumor zusammen vorhanden sind. Auch hier waren meist 2 ccm, selten nur 1,5 ccm

der Emulsion zur Lösung erforderlich. Einer der unfiltriert untersuchten Säfte war durch eine „Hemmungszone" bemerkenswert: er hämolysierte bei 2 und 1 ccm der Emulsion nicht, dagegen bei 0,3 und 0,1 vollständig, bei 0,07 und 0,03 noch in Spuren.

Allerdings ist hierzu zu bemerken, daß die quantitative Abmessung der Emulsion durch die groben Bröckel derart beeinflußt wurde, daß trotz der starken Verdünnung die genannten Zahlen nur Schätzungswerten gleich zu erachten sind.

Die letzte unserer Gruppen bilden 15 Kranke, bei denen sich klinisch mit Sicherheit eine Diagnose nicht stellen ließ; ein geringerer oder stärkerer Verdacht auf Magencarcinom bestand bei allen. Diese hämolysierten sämtlich, und zwar abgesehen von Nr. 66 vollständig.

5 Kranke wurden operiert.

Bei einem (Nr. 19) fand sich eine erhebliche Gastrektasie mit einem stark verwachsenen Tumor des Pylorus. Chirurgischerseits konnte die Frage, ob es sich um ein Ulcus callosum oder ein Carcinom handelte, nicht entschieden werden. Die Mesenterialdrüsen waren nicht geschwollen. Es wurde die Gastroenterostomie gemacht.

Nr. 66, bei dem auf Grund der Anamnese und des klinischen Befundes ein gewisser Verdacht auf Gallenblasen-, Duodenum- oder Magencarcinom bestand, zeigte deutliche, wenn auch nicht komplette Hämolyse. Leider konnte der Mageninhalt nur einmal untersucht werden. Die Operation ergab palpatorisch am Magen nichts, wohl aber eine Verdickung und Verhärtung des Pankreas, die als Pankreatitis gedeutet wurde, sowie Cholelithiasis mit entzündlichen Veränderungen der Gallenblase und der Ausführungsgänge.

Ein besonderes Interesse bietet wegen des Gegensatzes zwischen klinischem und chirurgischem Befund Nr. 29.

Nr. 29: Es handelte sich hier um einen sonst stets gesunden 46jährigen Fabrikarbeiter, der 6 Wochen vor seiner Aufnahme in die Klinik mit starken brennenden Schmerzen im Leib und im Kreuz erkrankte, unabhängig von der Mahlzeit, ohne Erbrechen und Übelkeit. Geringe Gewichtsabnahme. Kein palpabler Tumor, nüchtern keine Retentionen. Nach Probefrühstück: HCl — 26, Ges.-Az. 8, nach Probemahlzeit: HCl — 100, Ges.-Az. 45. Beide Male deutliche, starke Milchsäurereaktion. Mikroskopisch: vereinzelte Hefezellen. Wegen starken Verdachts auf beginnendes Magencarcinom wurde die Probelaparotomie gemacht. Am Magen konnte weder inspektorisch, noch palpatorisch etwas Abnormes festgestellt werden, dagegen schien das Pankreas verdickt und verhärtet. Die chirurgische Diagnose lautete: Chronische Pankreatitis. Der Mageninhalt wurde nach der Entlassung des Kranken aus der chirurgischen Klinik noch einmal untersucht, diesmal waren sogar Rückstände und Massen von langen Bazillen und Epithelien darin. Die Hämolyse

trat bei 2,0 und 1,0 komplett ein. Gewichtsabnahme in 4 Wochen 1 kg bei ziemlich reichlicher Ernährung.

Klinisch besteht also ein starker Verdacht auf beginnendes Magencarcinom weiter. Der Palpationsbefund bei der Operation spricht nicht unbedingt dagegen, denn eine Palpierung des gesamten Magens ist schwer möglich, ferner braucht bei beginnendem, flächenhaft sich ausbreitendem Carcinom von adenomatösem oder gelatinösem Charakter im Beginn keine Verhärtung zu sein. Wie Ziegler hervorhebt, gibt es sogar nicht selten Fälle, in denen die Neubildung so rasch zerfällt, daß manchmal „selbst die mikroskopische Untersuchung nirgends Krebszellenherde nachzuweisen vermag, so daß lediglich aus etwa vorhandenen Metastasen zu ersehen ist, daß es sich um eine krebsige Affektion handelt".

Nr. 44: 51jährige mittelmäßig ernährte Tagelöhnersfrau. Seit dem 31. Jahre ab und zu Magenbeschwerden (Schmerzen nach dem Essen, Sodbrennen, saures Aufstoßen). Seit 4 Wochen vor der Aufnahme Verschlimmerung der Beschwerden (starke Schmerzen, starkes Erbrechen, Sodbrennen). Die Untersuchung ergibt eine ziemlich starke Gastroptose und Gastrektasie ohne Rückstände. Kein palpabler Tumor. Die Säurewerte sind nach Probefrühstück meist etwas niedrig, doch ist freie Salzsäure vorhanden. Der Stuhl enthält etwas Blut. Guajak-Terpentinprobe positiv. Da nach diesem Befund ein gewisser Verdacht auf beginnendes Carcinom des Pylorus, eventuell auf dem Boden eines alten Ulcus vorhanden war, wurde die Probelaparotomie vorgenommen. Diese ergab einen nach unten verlagerten, stark dilatierten Magen, von einem Carcinom oder Ulcus konnte weder von außen inspektorisch noch palpatorisch etwas festgestellt werden. Die Prüfung auf die hämolytischen Eigenschaften des Magensaftes wurde 3mal vorgenommen, es trat jedesmal Hämolyse ein, jedoch war sie erst komplett, wenn man mehr wie 20 ccm Magensaft nahm.

Nr. 42 betrifft einen 59jährigen Fabrikarbeiter. Dieser litt von 1900 bis Mitte 1907 an ulcusartigen Beschwerden (Schmerzen nach dem Essen, Sodbrennen, Blutstühle und Appetitlosigkeit). Nachdem er ein halbes Jahr sich wieder völlig wohl gefühlt und alles gegessen hatte, begannen 8 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik die alten Beschwerden wieder in heftiger Art, dazu kam eine geringe Gewichtsabnahme. In der letzten Zeit merkte er angeblich, daß sein früher eingesunkener Leib nach und nach härter und geschwollener wurde. Die motorische Funktion des Magens erscheint intakt, in der Mitte zwischen Nabel und Schwertfortsatzende hat man den Eindruck eines wurstförmigen Tumors, der bei der Atmung unter den Fingern rollt. Nach Probefrühstück HCl: — 28, Ges.-Az.: 30, nach Probemahlzeit HCl: — 36, Ges.-Az.: 76. Keine Milchsäure. Mikroskopisch: Blut und lange Bazillen. Wegen starken Verdachtes auf beginnendes Carcinom des Magens wurde zur Probelaparotomie geschritten, bei der jedoch am Magen kein abnormer Befund erhoben wurde. Nach der Operation Fortbestehen der alten Beschwerden.

Ob es sich in diesen Fällen wirklich um ein Carcinom gehandelt hat, das wegen seiner geringen Größe oder seines Sitzes

bei der Operation nicht festgestellt werden konnte — wie es ja zuweilen, wenn der Magen nicht eröffnet und von innen betastet werden kann, vorkommt —, müssen wir dahingestellt sein lassen. Nur der weitere Verlauf der Krankheit kann hier ebenso wie bei den 10 unklaren und nicht operierten Kranken die Entscheidung bringen.

Tabelle.

Diagnose bezüglich des Magens.	Vorversuche			Hauptversuche			Summe		
	Zahl der Fälle	Hämolyse +	Hämolyse −	Zahl der Fälle	Hämolyse +	Hämolyse −	Zahl der Fälle	Hämolyse +	Hämolyse −
1. Gesunde	3	0	3	17	0	17	20	0	20
2. Ulcus ventriculi	5	0	5	19	0	19	24	0	24
3. Andere Magenleiden außer Carcinom	1	0	1	30	0	30[1])	31	0	31[1])
4. Sichere (Operation oder Okdukt.), Carcinome	6	6	0	13	13	0	19	19	0
5. Nur klinisch sichere Carcinome	2	2	0	15	15	0	17	17	0
6. Carcinomverdächt., aber nicht völlig aufgeklärte Fälle	1	0	1	15	14	1[2])	16	14[2])	2
Summe:	18	8	10	109	42	67	127	50	77

Durch die geschilderten Untersuchungen glauben wir gezeigt zu haben, daß im Ätherauszug des Inhalts menschlicher Mägen sich unter gewissen Voraussetzungen in manchen Fällen hämolytische Körper nachweisen lassen, und daß dieser Befund auffallend häufig beim Magenkarzinom zu erheben ist.

Bei Betrachtung der Ergebnisse könnte man versucht sein zu behaupten, daß die von uns beobachtete Hämolyse nur sehr selten bei anderen Magenleiden vorkommt und beim Magenkarzinom niemals fehlt.

Gewiß wäre eine Bereicherung der Untersuchungsmethoden auch nur nach einer dieser beiden Richtungen sehr willkommen. Wir halten jedoch eine derartige Behauptung ebenso wie jede klinische Verwertung der Ergebnisse unserer Methode zurzeit noch für verfrüht, solange unsere zweifelhaften Fälle nicht durch weitere Beobachtung aufgeklärt sind, und die Methode bei der Nachprüfung nicht ähnliche Resultate geliefert hat.

1) Davon 1 zweifelhaft: auffallend schnelle und vollständige Hämolyse (Nr. 62).

2) Nr. 66 (vgl. oben).

Nur kurz sei erwähnt, daß wir sie auch bei anderen Carcinomen des Verdauungstraktus angewandt haben, bei 1 Pharynxcarcinom, 3 Ösophaguscarcinomen. Es trat jedesmal Hämolyse ein, bei Schleim von normaler Schleimhaut nicht.

21 mal haben wir die Stuhlfiltrate normaler und kranker Menschen auf ätherlösliche Hämolysine untersucht. Bei 14 Gesunden und Kranken, die höchstwahrscheinlich oder sicher kein Carcinom des Magendarmkanals oder seiner Anhänge besaßen, wurde 5 mal ein Hämolysin gefunden. Es betraf das 1 Fall von ulcerierender Cholecystitis und 4 von Darmtuberkulose.

In 7 bisher untersuchten Fällen von klinisch oder chirurgisch sicheren Carcinomen des Magens, der Leber, des Pankreas und des Darms war die Hämolyse im Stuhlfiltrat, bei einem Rektumcarcinom im Tamponauszug positiv. Bei der geringen Anzahl der Fälle liegt es uns gänzlich fern, schon jetzt irgend ein abschließendes Urteil abgeben zu wollen. Auf die Deutung, die vielleicht dem positiven Ausfall der Reaktion bei den 4 Darmphthisen gegeben werden kann, soll später eingegangen werden. Die Untersuchungen werden auch in dieser Richtung fortgesetzt.

Die theoretische Deutung unserer zunächst auf rein empirischem Wege gefundenen Tatsachen begegnet vorläufig noch großen Schwierigkeiten. Diese haben vor allen Dingen darin ihren Grund, daß die Beschaffung des Materials in größeren Mengen außerordentlich schwierig ist, da der ganze Mageninhalt nach Probefrühstück bzw. dessen Filtrat zur Anstellung der Probe genommen werden mußte, und den Patienten in vielen Fällen nicht zugemutet werden konnte, die besonders bei schon stärkerer Kachexie angreifenden Prozeduren des Spülens und Ausheberns öfter an sich vornehmen zu lassen.

Wir können daher über die bisher gewonnenen Kenntnisse vorläufig nur unter einer gewissen Reserve berichten und müssen es uns für weitere Untersuchungen vorbehalten, näher auf die in Frage stehenden Vorgänge und ihre Bedeutung einzugehen.

Was zunächst den Verlauf der Hämolyse selbst betrifft, so tritt diese in der Regel erst nach 1—$1^1/_2$ Stunden auf, nur bei sehr wirksamen Emulsionen in größeren Mengen schon früher. Seitdem wir auf diese Tatsache achten, ist uns 1 Fall in dieser Richtung wegen des atypischen Verlaufs der Hämolyse aufgefallen. Es betraf 1 chlorotisches junges Mädchen mit dyspeptischen Klagen, die vielleicht auf ein altes Ulcus hindeuteten. Hier waren bereits nach $^1/_4$ Stunde die Proben mit 2,0 und 1,0 ccm der Emulsion komplett.

während die niedrigen Mengen auch später nicht hämolysierten. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, als ob es sich in diesem Falle, der leider nur 1 mal untersucht werden konnte, um ein anders geartetes Hämolysin handelt. Die Möglichkeit eines Rückflusses von dem stark hämolytisch wirkenden Pankreassafte käme da in Betracht, zumal gerade die Lecithinhämolyse durch rasches Eintreten sich auszeichnet.

Die beiden Fragen, die sich angesichts der von uns gemachten Beobachtungen aufdrängen, sind: welcher Natur ist das Hämolysin und woher stammt es.

Die erste Frage können wir mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit heute schon beantworten. Wir konnten feststellen, daß unsere aus alkalischen Magensäften mit Äther ausgeschüttelte, hämolytisch wirksame Substanz in wasserhaltigem, wasserfreiem Äther und Alkohol löslich ist und durch minutenlanges Kochen ihre Wirksamkeit nicht verliert. Sie hat demnach den Charakter eines Lipoides. Die Substanz reagiert, obwohl aus alkalischen Lösungen ausgeschüttelt, gegen Phenolphtaleïn stets sauer, gegen Lackmustinktur entweder neutral oder schwach sauer. Die Beurteilung der zur Hämolyse notwendigen Menge ist darum schwierig, weil. wenn auch wahrscheinlich nur in ganz geringen Spuren, andere fettartige Körper in den Ätherauszug des filtrierten Magensaftes übergehen. Die von uns gefundenen Zahlen sind daher in Wirklichkeit wohl zu hoch. In einem Falle genügten 0,00016 g des Trockenrückstandes zur kompletten Hämolyse von 1 ccm einer 5 % Kaninchenblutkörperchenaufschwemmung.

In seiner Wirkung auf die einzelnen Blutarten macht das Hämolysin keinen erheblichen Unterschied. Wir haben dies bisher an 4 verschiedenen Blutarten untersucht.

Eine solche Versuchsreihe sei mitgeteilt. Das sehr stark wirkende Hämolysin war aus ca. 30 ccm eines unfiltrierten Magensaftes eines Kranken mit Carcinom der Cardia und der kleinen Kurvatur (Nr. 80) gewonnen, der Rückstand in 8 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in fallenden Mengen zu den Blutarten zugesetzt.

Mengen	Menschenblut	Rinderblut	Kaninchenblut	Schweineblut
0,2	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
0,1	f. kompl.	f. kompl.	f. kompl.	f. kompl.
0,05	Spur	Spur	Spur	Spur
0,03	Spur	Spur	Spur	Spur
0,01	0	0	0	0

Bezüglich des zeitlichen Auftretens der Hämolyse war zu bemerken, daß Menschenblut meist am schnellsten, Rinderblut meist am langsamsten ausgelöst wurde. Wir nahmen zu unseren Versuchen meist Menschenblut, manchmal auch Kaninchenblut.

Da bisher von vielen Autoren eine antihämolytische Wirkung des Blutserums auf Organextrakte beschrieben worden ist, untersuchten wir auch in dieser Richtung den Ätherextrakt, und zwar nahmen wir Blutkörperchen, Serum und hämolytischen Stoff von demselben Patienten. Es zeigte sich eine sehr starke Hemmung der Hämolyse sowohl durch das aktive wie das inaktivierte Serum. Gewöhnlich genügten 0,1 ccm zur vollständigen Hemmung der doppelt lösenden Dosis. Erhebliche Unterschiede in der Wirkungsweise der Sera zwischen Carcinomatösen und Nichtcarcinomatösen haben wir bisher nicht gefunden, doch verfügen wir noch über zu wenig Versuche in dieser Hinsicht.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen handelt es sich also um einen in Alkohol und Äther löslichen, koktostabilen Körper mit dem Charakter einer Säure und stärkstem Lösungsvermögen selbst in kleinen Mengen für die verschiedensten Blutarten. Unter allen bisher bekannten Säuren besitzen diese Eigenschaft nach den neueren Untersuchungen von Noguchi (15) und Faust und Tallqvist (4) nur die ungesättigten Fettsäuren. Für Ölsäure, Eruka-, Croton- und Zimmtsäure ist dies bisher besonders festgestellt. Da von diesen Säuren bisher im Körper nur die Ölsäure in größeren Mengen vorkommt, ja gerade aus der Schleimhaut des Digestionstraktus und deren Carcinomen von E. St. Faust und F. W. Tallqvist (4) isoliert wurde, ist es am wahrscheinlichsten, daß in unserem Falle die Ölsäure die hämolytisch wirksame Substanz ist. Wegen der Unmöglichkeit, das Material vorläufig in so großen Mengen zu erhalten, daß es eine chemische Analyse gestattet, konnte der exakte, allein zwingende, chemische Beweis bisher noch nicht erbracht werden. In freiem Zustande ist die Ölsäure jedoch wohl höchstens in Spuren in dem Magensaft enthalten. Dafür sprechen manche Verschiedenheiten im Verhalten zwischen unserem Hämolysin und der gewöhnlichen freien, chemisch reinen Ölsäure. Zunächst gelingt es nicht, sie in wässeriger Lösung oder durch Schütteln mit Magensaft so fein zu emulgieren, daß selbst mikroskopisch Fettkugeln nicht mehr zu sehen sind und die gewöhnlichen Filter sie durchlassen. Ferner ist das blutlösende Vermögen der aus dem Magensaft gewonnenen Substanz erheblich größer wie das der freien Fettsäure. An einem chemisch reinen Präparat über-

zeugten wir uns von dem zuerst von Noguchi festgestellten außerordentlich starken Lösungsvermögen, der Ölsäure für rote Blutkörperchen, 0,0075 ccm (= 0,0065 g) ist der Titer für die komplette Lösung von 1 ccm 5% Menschenblutaufschwemmung bei der von uns verwandten Ölsäure, bei unserem Hämolysin betrug er in einem Falle ca. den 40. Teil. Ferner besitzt das Blutserum selbst in großen Mengen keine hemmende Kraft für die Hämolyse durch freie Ölsäure. Das alles legt den Gedanken nahe, daß die Ölsäure im Magensaft in einer Verbindung enthalten ist, die sie befähigt, selbst die Poren eines feinen Filters zu passieren und leichter die Membran der roten Blutkörperchen zu durchsetzen.

Welcher Art diese Verbindung ist, und ob es sich immer um denselben Körper handelt, vermögen wir heute noch nicht anzugeben. Vielleicht ist es eine Estherbildung mit Cholesterin oder Lecithin.

Derartig stark hämolytisch wirksame Verbindungen sind bisher von Faust und Tallqvist (4) im Bothriocephalus nachgewiesen. Auch aus dem Ätherextrakt der Schleimhaut des Magendarmkanals sowie einem Magencarcinom haben sie Ölsäure und Cholesterin isolieren können. Es wäre sehr gut möglich, daß jene post mortem gefundenen Stoffe intra vitam unter gewissen Umständen in nachweisbaren Mengen in den Mageninhalt gehen und dort von uns intra vitam gefaßt worden sind. Für die Esthernatur unseres Hämolysins könnte angeführt werden, daß der wirksame Stoff sich bei schwach alkalischer Lösung ausschütteln läßt. Bei stark alkalischer Reaktion des Magensaftes verliert jedoch der Ätherrückstand seine hämolysische Kraft. Dafür sei folgender Beweis angeführt: Der Mageninhalt einer Patientin (Nr. 41), der ein derbes Pyloruscarcinom reseziert wurde, wurde genau neutralisiert. 30 ccm dann mit einem Überschuß von 2 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH über den Neutralpunkt leicht, 20 weitere ccm mit 5 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH stark alkalisch gemacht, und dann in oben beschriebener Weise weiterbehandelt.

Das Ergebnis war im ersteren Falle komplette Hämolyse bei 2,0 ccm, Spur bei 1,0 ccm der Kochsalzaufschwemmung, im zweiten Falle blieb sie ganz aus. Es ist möglich, daß hier die Ölsäure aus ihrer Verbindung durch das Alkali losgelöst und als Ölseife in dem wässerigen Rückstand gelöst blieb. Gerade aus diesem Befunde geht hervor, wie viel auf den genauen Alkalizusatz ankommt. Die darüber oben von uns angegebenen Vorschriften sind rein auf

empirischem Wege gefunden worden. Bleibt der Magensaft sauer, so ging bei 10 von 13 untersuchten, sicher nicht carcinomatösen Kranken eine meist sehr rasch und manchmal unter Verfärbung hämolysierende Substanz in den Äther über, auch in solchen Fällen, wo keine Milchsäure mit den üblichen klinischen Methoden nachzuweisen war. Kontrollversuche ergaben uns nämlich, daß eine durch Milchsäure bedingte Hämolyse Mengen erfordert, die ohne weiteres mit Eisenchlorid qualitativ gefunden werden.

Über die Natur dieser bei saurer Reaktion in den Äther übergehenden Stoffe und die nähere Bedeutung der Alkalescenz behalten wir uns noch weitere Untersuchungen vor. Betont sei nur, daß in sämtlichen eben erwähnten Fällen die Hämolyse bei schwacher Alkalescenz in dem oben beschriebenen Sinne ausblieb. Auffallend war, daß alle Magensäfte, die aus alkalischer Lösung ausgeschüttelt eine Hämolyse ergaben, diese Eigenschaft auch sauer zeigten.

Über die Beziehungen unserer Befunde zu denen von Korschun und Morgenroth (7), sowie von Micheli und Donati (13), Friedemann (6) und Wohlgemuth (18) sind bereits Untersuchungen im Gange. Nur kurz möchten wir noch die Herkunft unserer Substanzen berühren. Aus der Nahrung stammen sie nicht. Daß es sich um Bakterienstoffwechselprodukte handelt, ist wohl nicht wahrscheinlich. Der Ätherextrakt von anderen Wundsekreten zeigt keine Hämolyse. Sind es spezifische Produkte des Carcinoms oder Zerfallstoffe der Magenschleimhaut infolge Einschmelzungsprozesse durch Eiterung und Nekrose, was wir für das Wahrscheinlichste halten? Bekanntlich sind sowohl in der toten normalen Magen- und Darmschleimhaut, als in den von ihnen getrennten Carcinomen Hämolysine, ähnlich den unserigen, nachgewiesen worden, und die Frage nach der Identität dieser Stoffe ist auch heute noch nicht entschieden. Daß in der Regel bei Ulcera ventriculi, auch dann, wenn sie bluten, keine Hämolyse eintritt, beweisen die von uns untersuchten Fälle. Auch in einem zur Operation gekommenen Falle (Nr. 75), der ein großes, die ganze kleine Kurvatur einnehmendes und auf den Pylorus übergehendes Ulcus zeigte, war sie ausgeblieben. Doch würde das an und für sich nicht für die Spezifizität unseres Hämolysins sprechen. Im allgemeinen haben nämlich zweifellos die Einschmelzungsprozesse bei Ulcus bei weitem nicht die Intensität wie bei Carcinom, wo die viel schwächere Acidität des Magensaftes die Entwicklung einer größeren Bakterienflora gestattet wie beim Normalen. Außerdem hat Marchand (11) darauf hingewiesen, daß die Produkte des Lebensprozesses der

Krebselemente infolge erhöhter Wachstumsenergie und vermehrter, rascherer Zellteilung eine quantitative Zunahme gegenüber der Norm erfahren. Vielleicht ist dies auch der Grund, warum wir durch den Reiz des Probefrühstücks im Laufe von $^3/_4$ Stunden eine stärkere Hämolysinausbeute oft bekommen, als sie ein ganzer großer Tumor post mortem enthält, wir machen dabei die vorläufig noch nicht bewiesene Annahme, daß die von uns intra vitam gefundenen Stoffe in nahem Zusammenhang zu den post mortem extrahierten stehen.

Ob der positive Ausfall der Hämolyse im Stuhl bei den 4 Kranken mit Darmtuberkulose ein Zufallsbefund ist, oder zu den ulcerativen Prozessen der Darmschleimhaut in Beziehung steht, können auch erst weitere Beobachtungen zeigen, vor allem wären Typhus- und Ruhrstühle in der Richtung noch zu untersuchen.

Auf die nach Probemahlzeit erhobenen Befunde möchten wir vorläufig noch nicht eingehen. Durch den Fettreichtum der Nahrung, den eventuellen Rückfluß von Galle und Pankreassaft, der ja auch nach den Untersuchungen von Delezenne (2), Friedemann (6) und Wohlgemuth (18), wenigstens beim Hunde, ein sehr starkes Hämolysin enthält, liegen hier die Verhältnisse besonders kompliziert. Erwähnt sei nur, daß fast immer, wenn im Mageninhalt nach Probefrühstück das Hämolysin sich finden ließ, es auch nach Probemahlzeit auftrat, jedoch auch in einzelnen Fällen dort, wo im Magensaft nach Probefrühstück keins nachzuweisen war.

Zusammenfassung.

Der Ätherextrakt des deutlich alkalisch gemachten Mageninhalts nach Probefrühstück enthält unter gewissen Bedingungen hämolytisch wirksame Substanzen. Sie fanden sich in allen untersuchten sicheren Fällen von Magencarcinom (36), bei anderen Magenleiden sehr selten. Diese Substanzen sind alkohol- und ätherlöslich sowie koktostabil und hämolysieren in kleinsten Mengen Menschen- und Tierblut. Der Stoff ist ein Lipoid und die wirksame Substanz darin wahrscheinlich die Ölsäure, die vermutlich aus der carcinomatös veränderten, ulcerierten Magenwand stammt.

Von allen Kranken, die sicher kein Magencarcinom hatten, hämolysierte nur einer, und zwar in wenigen Minuten, ein Ergebnis, das nach unseren Erfahrungen nicht im positiven Sinne verwertet werden kann. Schließlich bleibt noch eine Gruppe carcinomverdächtiger zweifelhafter Kranker übrig, die zum größten Teil

hämolysiert haben, über die aber bei der Kürze der Beobachtungszeit kein sicheres klinisches Urteil abgegeben werden kann.

Literatur.

1. Bard, De l'hématolyse dans les liquides hémorrhagiques d'origine cancereuse. La semaine médicale Nr. 25 1901.
2. Delezenne, Compt. rend. de la société de biologie Bd. 55 p. 171.
3. Ewald, cit. nach v. Jaksch, Klinische Diagnostik, V. Aufl. 1901 p. 492.
4. E. St. Faust u. T. W. Tallqvist, Über die Ursachen der Bothriocephalusanämie. Arch. f. experiment. Patholog. und Pharmakologie 57. Bd. 5./6. Heft p. 367 1907.
5. Feltz, cit. wie Nr. 3.
6. U. Friedemann, Über ein komplexes Hämolysin der Bauchspeicheldrüse. I. Mitteilung. Deutsche medizin. Wochenschr. 1907. Nr. 15.
7. S. Korschun u. J. Morgenroth, Über die hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten. Berlin. klinische Wochenschr. 1902. Nr. 37.
8. Kullmann, Über Hämolyse durch Carcinomextrakte. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 8.
9. Ders., Über Hämolyse durch Carcinomextrakte. Zeitschr. f. klin. Medizin 53. Bd. p. 293, 1904.
10. v. Leyden, Verhandl. des Komitees für Krebsforschung. Deutsche med. Wochenschr. 1901, V, p. 284.
11. Marchand, Deutsche med. Wochenschr. 1902 p. 725.
12. Metschnikoff, Annal. de l'Institut Pasteur, Oktober 1899.
13. Micheli et Donati, Sulle proprietà emolitiche degli estratti di organi e di tumori maligni, Riforma medica, Nr. 38 1903.
14. Neuberg u. Reicher, Zeitschr. f. Biochemie Bd. IV p. 281 1907.
15. Noguchi, Journal of exp. Medicine Vol. 8 p. 12 1906.
16. Riegel, Die Erkrankungen des Magens in Nothnagel's Handbuch XVI, II. Teil p. 766. Hier findet sich auch weitere Literatur zu dieser Frage zusammengestellt.
17. Tallqvist, Zur Pathogenese der perniciösen Anämie, mit besonderer Berücksichtigung der Bothriocephalusanämie. Zeitschr. f. klin. Medizin 61. Bd. H. 5./6 1907.
18. Wohlgemuth, Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen. IV. Mitteilung, Biochem. Zeitschr. Bd. IV p. 271 1907.
19. Ziegler, Lehrbuch der speziellen pathol. Anatomie. X. Aufl. 1902, p. 554.

XII.

Über die hereditäre Form des Diabetes insipidus.

Von

Dr. Alfred Weil.

(Mit Tafel III.)

Im Jahre 1884 veröffentlichte mein Vater Adolf Weil — damals Professor in Heidelberg — in Virchow's Archiv Band 95 den Stammbaum und die Geschichte einer Familie, deren Mitglieder in überraschend großer Anzahl an Diabetes insipidus erkrankt waren. Er konnte seine Forschungen auf 4 Generationen dieser Familie ausdehnen und hat sämtliche Sprossen der Familie in diesen 4 Generationen — 91 an der Zahl — in den Bereich seiner Untersuchungen gezogen.

Von diesen 91 Personen litten 23 an Diabetes insipidus, nämlich der Stammvater, 3 Kinder, 7 Enkel und 12 Urenkel.

Schon die Tatsache der Vererbung des Diabetes insipidus durch so viele Generationen und auf so viele Individuen an und für sich ist höchst bemerkenswert. Die Beobachtungen Weil's gewinnen jedoch noch dadurch an Bedeutung, daß die von ihm beschriebene hereditäre Form des Diabetes insipidus sich auch klinisch von den übrigen Formen dieser Krankheit — bei deren Ätiologie zuweilen ebenfalls der Heredität eine Rolle zugeschrieben wird — unterscheidet. Seine Meinung, daß es sich um eine besondere Form handle, begründet Weil damit, daß diese Form sich auszeichne „einmal durch ihre Heredität, dann durch eine besonders große Intensität der charakteristischen Erscheinungen, namentlich die starke Ausdehnung der Blase, die kolossale Größe der Einzelentleerung, das ungewöhnlich niedrige spezifische Gewicht des Harnes, ferner den in allen Fällen übereinstimmenden, gleichmäßigen Verlauf, die unbegrenzte von der Wiege bis zum Grabe sich erstreckende Dauer, sowie endlich die absolute Unschädlichkeit für das Allgemeinbefinden und das Leben der damit Behafteten".

Die einzigen allerdings in höchstem Grade ausgesprochenen Symptome sind der gesteigerte Durst und die vermehrte Harnmenge.

Die Untersuchungen meines Vaters stammen aus dem Jahre 1883. Da seitdem fast ein Vierteljahrhundert vergangen ist, ohne daß weitere Mitteilungen über die diabetische Familie erfolgt wären, bin ich gerne seiner Anregung gefolgt, den Geschicken der Familie nachzuforschen und ihren Stammbaum weiterzuführen.

In der Literatur ist über eine Reihe von Fällen von hereditärem Diabetes insipidus berichtet. Die Fälle von Lacombe[1]), Adinell Hewson[2]), Lanceraux[3]), Gee[4]), Pain[5]) und Orsi[6]) finden sich bei Weil citiert.

Nach dem Erscheinen der Weil'schen Arbeit berichtet Mc. Ilraith[7]), daß er 3 Brüder, Knaben im Alter von 17, 14 und 9 Jahren, untersuchen konnte, die alle von Kind auf an Diabetes insipidus erkrankt gewesen waren. Die Eltern und Schwestern der Knaben waren gesund. Dagegen litten 3 Brüder und 1 Onkel der Mutter an derselben Krankheit.

In der Dissertation von Sasse[8]) wird „ein neuer Fall von hereditärem Diabetes insipidus" mitgeteilt. Ob es sich wirklich um einen solchen handelt, ist jedoch fraglich.

Eine der von Weil beschriebenen analoge Familie zu untersuchen, hatte Lauritzen[9]) Gelegenheit.

Er fand in 4 Generationen, die aus 19 Personen bestanden, nämlich aus Mutter, 8 Kindern, 8 Enkeln und 2 Urenkeln, 8 an Diabetes Erkrankte. Nämlich die Mutter, 3 Kinder, 3 Enkel und 1 Urenkel. Bei allen war die Krankheit in allerfrühester Jugend aufgetreten. Als Komplikation kam hinzu, daß 4 von den Diabetikern auch an Enuresis nocturna litten, die — wie Lauritzen meint — „aufgetreten sei als hereditäre Neurose, vererbt vom Stammvater auf einige Individuen in den folgenden Generationen". Der Mann von der diabetischen Stammutter war zwar frei von Diabetes insipidus, aber mit Enuresis nocturna bis zu seinem 20. Jahre behaftet gewesen.

Die Mitteilungen aus der Literatur ergeben, daß die von

---

1) De la polydipsie. Thèse de Paris 1841.

2) American journal. Oktober 1858.

3) De la polyurie. Thèse de Paris 1869.

4) A contribution to the history of polydipsia. St. Bartholomew's Hospital Reports Vol. XIII 1877.

5) Notes à propos de quelques observation de polyurie chronique. Thèse de Paris 1879.

6) Curiosita cliniche. VI Sei individui d'una stessa famiglia colpiti da Idruria. Gazz. med. ital. lombard. Nr. 36 1881.

7) The Lancet 1892.

8) Bonn 1893.

9) Hospitals-Tidende 1893 R. IV Bd. 1. Kopenhagen.

Weil beschriebene Familie nicht vereinzelt dasteht. Keine andere aber umfaßt nur annähernd eine so große Anzahl von untersuchten Mitgliedern. Je größer aber und je vollständiger die Zahl der untersuchten Familienglieder ist, um so eher wird die Intensität und der Modus der Vererbung beim hereditären Diabetes insipidus einigermaßen richtig beurteilt werden können.

Darum hielt ich es für notwendig, auch jetzt wieder sämtliche überhaupt vorhandenen Glieder der Familie in den Bereich meiner Untersuchungen zu ziehen. A priori schien das keine leichte Aufgabe. Denn es war anzunehmen, daß die im Jahre 1883 noch aus 70 Köpfen bestehende Familie in den 24 Jahren weit zerstreut und durch eine stattliche Anzahl von Nachkommen vermehrt worden sei. In Wirklichkeit gestaltete sich jedoch die Lösung der Aufgabe nicht so schwierig, und es ist mir zu meiner Überraschung in verhältnismäßig kurzer Zeit gelungen, über jene 70 und über 129 neu hinzugekommene Personen die erforderlichen Angaben zu erhalten und Untersuchungen anzustellen. Sowohl die seiner Zeit von meinem Vater Untersuchten, als auch die Neuhinzugekommenen habe ich, wenn irgend möglich, persönlich aufgesucht. Über die durch allzu fernen Wohnsitz Unerreichbaren verschaffte ich mir die nötigen Angaben durch Briefe an die Betreffenden selbst und durch Erkundigungen bei ihren nächsten Anverwandten. Um möglichst wenig Täuschungen zu unterliegen, erkundigte ich mich immer bei verschiedenen Verwandten über ein und dieselbe Person, und konnte so die Aussagen des einen durch die der anderen kontrollieren.

Ich lasse nun die Ergebnisse meiner Nachforschungen folgen. Zum leichteren Verständnis soll der beigefügte Stammbaum (siehe Schluß der Arbeit) dienen. Derselbe stellt in 5, den 5 Generationen entsprechenden Reihen, Johann Peter Schwarz und seine gesamte 219 Köpfe zählende Nachkommenschaft dar.

I		der Stammvater,
II	1—5	seine Kinder,
III	1—29	seine Enkel,
IV	1—66	seine Urenkel,
V	1—129	seine Ururenkel.

Innerhalb einer jeden Generation bedeuten die Quadrate die männlichen, die Ringe die weiblichen Familienmitglieder. Die älteren stehen auf der linken, die jüngeren auf der rechten Seite. Die Diabetiker sind durch schwarze Quadrate oder Scheiben gekennzeichnet. Ein † über dem Quadrat oder Ring bedeutet, daß der Betreffende zur Zeit meiner Untersuchungen tot war. Die Kinder, die so jung starben, daß nicht festgestellt werden konnte, ob sie Diabetes hatten oder nicht, sind mit einem † im Quadrat oder Ring bezeichnet. Diejenigen, die zur Zeit meiner Untersuchung noch zu jung waren, als daß ich die Frage hätte entscheiden können, mit einem ? im Quadrat oder Ring. Die nähere Zusammengehörigkeit der einzelnen Glieder ist durch verbindende Linien angedeutet.

Vergleicht man diesen Stammbaum mit dem älteren vom Jahre 1883,

so ergibt sich, daß die Zahl der Glieder in der IV. Generation um 10 vermehrt, und eine neue V. Generation von 119 Köpfen hinzugekommen ist.

Soweit die Personen schon in der Arbeit meines Vaters genau beschrieben sind, begnüge ich mich an dieser Stelle mit ganz kurzen Daten und weise im übrigen auf den älteren Stammbaum in Virchow's Archiv Band 95 p. 76 ff. hin, indem ich in Klammern die Nummer, mit der der Betreffende dort bezeichnet ist, angebe (Stb. 83 Nr. xy).

Nur die späteren Schicksale der dort beschriebenen Diabetiker teile ich genauer mit.

I. **Johann Peter Schwarz,** geb. 1772, gest. 1855 (Stb. 83 Nr. A).

II 1. **Elisabeth Schwarz,** verehel. von Keutz, geb. 1801, gest. 1875 (Stb. 83 Nr. I).

III 1. **Heinrich von Keutz,** geb. 1834, gest. 1855 (Stb. 83 Nr. 1).

III 2. **Johannes von Keutz,** geb. 1837, starb 1906 in Maar (Stb. 83 Nr. 2).

IV 1. **Johann von Keutz,** geb. 1862, lebt verheiratet in Bergneustadt bei Köln. Hat 1 gesunde Tochter.

V 1. *Paula von Keutz*, geb. 1892.

IV 2. **Elisabeth von Keutz,** geb. 1863, lebt noch in Maar. Sie hat 1 gesunden Sohn.

V 2. *Johannes von Keutz*, geb. 1882.

IV 3. **Heinrich von Keutz,** geb. 1865, lebt verheiratet in Heblos bei Lauterbach. Hat 3 gesunde Kinder.

V 3. *Johannes*, geb. 1883, V 4. *Konrad*, geb. 1891, V 5. *Bertha*, geb. 1895.

IV 4. **Conrad von Keutz,** geb. 1866, lebt verheiratet in Bottrop in Westf. Hat 5 gesunde Kinder.

V 6. *Mathilde*, geb. 1893, V 7. *Heinrich*, geb. 1894, V 8. *Anna*, geb. 1897, V 9. *Paula*, geb. 1898, V 10. *Wilhelm*, geb. 1901.

IV 5. **Johann Konrad von Keutz,** geb. 1868, lebt verheiratet in Bergneustadt bei Köln. Hat 3 gesunde Kinder.

V 11. *Emil Konrad Artur*, geb. 1894, V 12. *Therese*, geb. 1898, V 13. *Elise*, geb. 1902.

IV 6. **Catharina von Keutz,** verehel. Weite, geb. 1870. Starb im Jahre 1906 in Bottrop in Westf. Sie gebar 4 gesunde Kinder.

V 14. *Johann*, } geb. 1901, V 16. *Konrad*, geb. 1903,
V 15. *Johanna*, } V 17. *Emil*, geb. 1905.

IV 7. **Margarethe von Keutz,** verehel. Engel, geb. 1872. Lebt in Heblos bei Lauterbach. Hat 4 gesunde Kinder.

V 18. *Elise*, geb. 1901, V 19. *Heinrich*, geb. 1902, V 20. *Wilhelm*, geb. 1904, V 21. *Hans*, geb. 1906.

IV 8. **Wilhelm von Keutz,** geb. 1875, lebt verheiratet in Siegen a. R. Hat 4 gesunde Kinder.

V 22. *Heinrich*, geb. 1898, V 23. *Walter*, geb. 1899, V 24. *Max*, geb. 1902, V 25. *Marie*, geb. 1905.

IV 9. **Jakob von Keutz,** geb. 1877, lebt verheiratet in Bottrop in Westf. Hat 4 gesunde Kinder.

V 26. *Emil*, geb. 1900, V 27. *Katharina*, geb. 1902, V 28. *Heinrich*, geb. 1904, V 29. *Alfred*, geb. 1906.

IV 10. **Maria von Kentz**, geb. 1881, lebt ledig in Siegen a. R.

III 3., 4., 5. Ganz jung gestorben (Stb. 83 Nr. 3, 4 u. 5).

II 2. **Juliane Schwarz**, verehel. Schwing, geb. 1802, gest. 1886 in Landenhausen bei Lauterbach (Stb. 83 Nr. II).

III 6. **Elisabeth Schwing**, geb. 1825, gest. 1839.

III 7. **Hedwig Schwing**, verehel. Henning, geb. 1835, lebt noch rüstig und gesund in Landenhausen.

IV 11. **Heinrich Henning**, geb. 1861, gest. 1863.

IV 12. **Heinrich Georg Henning**, geb. 1864, lebt verheiratet in Landenhausen. Hat 3 gesunde Kinder.

V 30. *Georg*, geb. 1890, V 31. *Margaretha*, geb. 1892, V 32. *Hedwig*, geb. 1906.

IV 13. **Margarethe Henning**, verehel. Wahl, geb. 1870, lebt in Landenhausen. Hat 2 gesunde Kinder.

V 33. *Heinrich*, geb. 1899, V 34. *Margarethe*, geb. 1905.

IV 14. **Conrad Henning**, geb. 1874, lebt verheiratet in Lauterbach. Hat 2 Kinder.

V 35. *Hedwig Catharina*, geb. 1902, gesund, V 36. *Heinrich Otto*, geb. 1907.

II 3. **Barbara Schwarz**, verehel. Lachmann, geb. 1807 (Stb. 83 Nr. III), war die älteste Diabetikerin, die mein Vater im Jahre 1883 untersuchen konnte. Sie war damals schon 70 Jahre und blieb noch bis zum Jahre 1899 am Leben, ist also erst in dem hohen Alter von 92 Jahren gestorben. Nach Angabe verschiedener ihrer Kinder soll „Altersschwäche" die Todesursache gewesen sein. Sie soll bis in die letzten Tage vor ihrem Ende die Erscheinungen des Diabetes insipidus gezeigt haben. Ihr Sohn Conrad Lachmann erzählte mir, erst 2 oder 3 Tage vor dem Tode hätte sie aufgehört, ihr gewohntes Quantum Wasser zu trinken. Bis kurz vor ihrem Ende sei sie rüstig gewesen und hätte ihre Arbeit verrichten können.

III 8. **Anna Katharina Schwarz**, geb. 1828, gest. 1829.

III 9. **Catharina Schwarz**, geb. 1831 (Stb. 83 Nr. 9), starb im Jahre 1899 in Dornholzhausen bei Homburg v. d. H. Nach den Erzählungen ihrer Tochter, bei der sie ihre letzten Jahre verbrachte, hat auch Catharina Schwarz bis zu ihrem Tode getrunken. Sie soll sich in ihrer letzten Zeit nicht wohl gefühlt haben und dann ganz plötzlich gestorben sein.

IV 15. **Heinrich Schwarz**, geb. 1855, starb 1884 an unbekannter Krankheit.

IV 16. **Margarethe Schwarz**, geb. 1859 (Stb. 83 Nr. 45), ist seit 1890 mit Heinrich Herzberger in Dornholzhausen bei Homburg v. d. H. verheiratet. Sie ist sonst nie krank gewesen, aber die Erscheinungen des Diabetes zeigt sie noch immer in hohem Grade. Sie trinkt in 24 Stunden 5—6 Liter Flüssigkeit (4 Liter Wasser und $1^1/_2$—2 Liter dünnen Kaffee). Das spezifische Gewicht ihres Harns betrug 1002. Eiweiß oder Zucker enthielt derselbe nicht. M. Schw. hat 3 Kinder, von denen eines die Krankheit geerbt hat.

V 37. *Katharina Margaretha*, geb. 1891, ist frei von Diabetes insipidus. Der spärliche Harn, den ich erhalten konnte, war von dunkler Farbe und hat das spezifische Gewicht 1019.

V 38. *Heinrich*, geb. 1892. Dieser Junge hat seit frühester Jugend die Krankheit gezeigt. Schon beim Stillen fiel der Mutter der starke Durst des Säuglings auf und schon damals stellte sie die Diagnose, daß es ein „Wassertrinker" würde. Jetzt trinkt der 15jährige Knabe 6—7 Liter in 24 Stunden. Nachts wacht er 2—3 mal auf, um Wasser zu trinken. Alle 2—3 Stunden muß er Harn lassen. Nach einer Pause von $^1/_2$ Stunde konnte er 400 ccm eines ganz hellen, schwach saueren Urins entleeren. Das spezifische Gewicht desselben war 1002. Eiweiß und Zucker enthielt der Harn nicht.

V 39. *Anne Marie*, geb. 1901, gesundes von Diabetes insipidus freies Mädchen.

III 10. **Johann Heinrich Schwarz**, geb. 1838, lebt noch in Burggräfenrode bei Niederwöllstadt.

IV 17. **Anna Schwarz**, verw. Vetter, geb. 1869, lebt ebenfalls in Burggräfenrode. Hat 1 Tochter.

V 40. *Käthe*, geb. 1894.

IV 18. **Heinrich Schwarz**, geb. 1871, lebt verheiratet in Frankfurt a. M. Er hat 5 gesunde Kinder.

V 41. *Heinrich*, geb. 1894, V 42. *Hermann*, geb. 1895, V 43. *Helene*, geb. 1896, V 44. *Georg*, geb. 1898, V 45. *Marie*, geb. 1900.

IV 19. **Conrad Schwarz**, geb. 1875, lebt verheir. in Rödelheim bei Frankfurt a. M. Er hat 4 gesunde Kinder. Ein 5. ist jung gestorben.

V 46. *Heinrich Georg*, geb. 1899, V 47. *Emma*, geb. 1901, V 48. *Friedrich Conrad*, geb. 1902 †, V 49. *Konrad Friedrich*, geb. 1904, V 50. *Sophie*, geb. 1905.

IV 20. **Catharina Elisabeth Schwarz**, verheir. Spamer, geb. 1878, starb 1900 im Wochenbett. Hat 1 Tochter.

V 51. *Elise*, geb. 1898, lebt in Dortenweil bei Frankfurt a. M.

IV 21. **Hedwig Schwarz**, verehel. Spamer, geb. 1882, lebt in Rödelheim. Hat 2 Kinder.

V 52. *Georg*, geb. 1901, V 53. geb. 1905 (Name mir unbekannt).

IV 22. **Eleonore Schwarz**, verehel. Kerber, geb. 1882, lebt in Rödelheim bei Frankfurt a. M. Hat 2 Töchter.

V 54. *Marie*, geb. 1905, V 55. *Minna*, geb. 1906.

IV 23. **Caspar Schwarz**, geb. 1885, IV 24. **Adolf Schwarz**, geb. 1892. Diese beiden Knaben befinden sich in einer Idiotenanstalt.

III 11. **Conrad Lachmann**, geb. 1841 (Stb. 83 Nr. 11). Der nun 66jährige Mann lebt noch in Frischborn bei Lauterbach in Oberhessen, dem Stammsitz der ganzen diabetischen Familie. Er ist noch völlig rüstig und gesund, will auch nie krank gewesen sein oder sich krank gefühlt haben. Nur sein Riesendurst macht ihm viel zu schaffen. Er schätzt die Menge Wasser, die er in 24 Stunden trinkt, auf gut 15 Liter. Des Nachts wacht er 4 mal auf, um jedesmal über einen

Liter Wasser zu trinken. Am Tage nimmt er ungefähr alle 2 Stunden diese Quantität zu sich. Dem entspricht seine große Harnmenge. Nach $2^1/_2$ stündiger Pause entleerte er auf einmal 2100 ccm Harn. Derselbe war äußerst hell, klar, von neutraler Reaktion. Spezifisches Gewicht 1001. Eiweiß oder Zucker war nicht vorhanden. Die Blase reichte vor der Entleerung, die über 2 Minuten in Anspruch nahm, bis 2 Finger überden Nabel.

Die übrigen Organe des Mannes, insbesondere Herz und Gefäße, boten keinerlei pathologische Veränderungen dar.

IV 25. **Johann Georg Lachmann,** geb. 1863 (Stb. 83 Nr. 52), hat seinen Wohnsitz in Cannstadt bei Stuttgart. Die Angaben über ihn und seine Kinder erhielt ich in Briefen von ihm, die allem Anschein nach genau und zuverlässig verfaßt sind. Bei sich selber hat er das in 24 Stunden verbrauchte Flüssigkeitsquantum gemessen und gefunden, daß er 13 Liter getrunken hat (Wasser, Bier und Suppe). Seit 1883, wo er an Typhus erkrankt, auf der damals unter Leitung meines Vaters stehenden medizinischen Klinik lag und durch seine bestimmten Angaben zu weiteren Nachforschungen veranlaßte, war er nie wieder krank gewesen. Gegen seinen Diabetes insipidus hat er verschiedene Kuren durchgemacht, die aber alle ohne jeden Erfolg waren. „Sein Durst blieb immer der gleiche. Appetit habe er sehr wenig, wie die „Wassertrinker" überhaupt alle schlechte Esser seien."

Er ist verheiratet und hat 7 Kinder, von denen 4 noch am Leben sind.

V 56. *Elise Lachmann*, geb. 1889, gest. 1896. Das Mädchen starb im Alter von 7 Jahren an Diphtherie. Nach Angabe des Vaters hat es sehr viel Wasser getrunken. Schon als Säugling fiel es durch häufiges Urinieren auf. Im Alter von $1^1/_2$ Jahren fing es an nach Wasser zu verlangen. Während seiner Erkrankung an Diphtherie bis zum Tode verschwanden die Erscheinungen des Diabetes insipidus.

V 57. *Bertha Lachmann*, geb. 1891. Frei von Diabetes insipidus.

V 58. *Karl Lachmann*, geb. 1893 †, starb im Alter von 4 Wochen an Brechruhr.

V 59. *Willi Lachmann*, geb. 1894. Frei von Diabetes insipidus.

V 60. *Karl Lachmann*, geb. 1896, † 1905. Auch dieser Knabe starb im Alter von 9 Jahren an Diphtherie. Er hatte ebenfalls die Krankheit von seinem Vater geerbt und auch bei ihm verschwand der Diabetes, als die Diphtherie zum Ausbruch kam, an der er starb.

V 61. *Marie Lachmann*, geb. 1897. Dieses im übrigen gesunde Mädchen hat den Diabetes insipidus ererbt. Ihr Vater hat die Flüssigkeitsmenge von 24 Stunden gemessen; sie betrug $7^1/_2$ Liter. In derselben Zeit sollen $8^1/_2$ Liter Harn entleert worden sein.

V 62. *Lucia Lachmann*, geb. 1900, ist ebenfalls mit Diabetes insipidus behaftet. Die 7Jährige hat in 24 Stunden $3^1/_2$ Liter Wasser zu sich genommen und ebensoviel Harn in dieser Zeit entleert.

IV 26. **Sophie Lachmann,** verehel. Latussek, geb. 1865, ist in Mühlhausen i. Thür. verheiratet und hat 5 gesunde Kinder.

V 63. *Anna*, geb. 1890, V 64. *Anton*, geb. 1891, V 65. *August*, geb. 1893, V 66. *Hedwig*, geb. 1899, V 67. *Dorothea*, geb. 1902.

IV 27. **Catharina Lachmann**, verw. Decher, geb. 1867, lebt in Rebgeshain, Kreis Alsfeld. Sie hat 7 Kinder, von denen 1, das jetzt tot ist, Diabetes insipidus hatte.

V 68. *Elisabeth*, geb. 1888, V 69. *Marie*, geb. 1891, V 70. *Sophie*, geb. 1892, V 71. *August*, geb. 1894, V 72. *Karl*, geb. 1897, gest. 1900. Hatte nach der Mutter bestimmter Angabe Diabetes insipidus. V 73. *Katharina*, geb. 1898, V 74. *Konrad*, geb. 1903.

IV 28. **Heinrich Lachmann**, geb. 1869 (Stb. 83 Nr. 55), ist nach Amerika ausgewandert.

IV 29. **Marie Lachmann**, geb. 1871 (Stb. 83 Nr. 56) ist ebenfalls nach Amerika ausgewandert. Sie hat sich dort mit John Schäfer verheiratet und hat, wie ich von ihrem Vater und 2 ihrer Geschwister erfuhr, 3 Kinder — 2 Knaben und 1 Mädchen —, von denen 1 Knabe sicher Diabetes insipidus hat. Von den beiden anderen ist es ungewiß.

V 75. Der *älteste Sohn* von 9 Jahren war vor einem Jahre zu Besuch in Frischborn bei seinem Großvater Konrad Lachmann (III 11). Damals stellte dieser fest, daß sein Enkel das „Wassertrinken" von ihm geerbt habe.

V 76. *Ein Knabe*, } nichts Bestimmtes zu erfahren.
V 77. *Ein Mädchen*, }

IV 30. **Georg Lachmann**, geb. 1873, † 1874 (Stb. 83 Nr. 57).

IV 31. **Elisabeth Lachmann**, geb. 1875. Nach Amerika ausgewandert.

IV 32. **Konrad Lachmann**, geb. 1877 (Stb. 83 Nr. 59), lebt verheiratet in Frischborn. Er zeigt die Erscheinungen des Diabetes insipidus in hohem Maße. 12 Liter Wasser braucht er mindestens in 24 Stunden, um seinen starken Durst zu stillen. Im Jahre 1893 zog er sich bei einem Sturz von einem Baume eine starke Kopfverletzung zu, deren Folge war, daß er 2 Jahre lang den Urin nicht halten konnte, ein Zustand, der bei seinen riesigen Harnmengen äußerst quälend gewesen sein soll. Jetzt ist seine Blasenfunktion wieder in Ordnung. Alle 2—3 Stunden läßt er Urin. Ich konnte feststellen, daß er in der Zeit von 8 Uhr abends bis 7 Uhr morgens 5 Liter Wasser zu sich nahm. Die Menge des Harns in dieser Zeit war 6 Liter. Zucker oder Eiweiß enthielt derselbe nicht. Er war neutral; sein spezifisches Gewicht betrug 1002.

Konrad Lachmann hat 3 Kinder. 1 uneheliches und 2 von seiner jetzigen Frau. Das uneheliche namens

V 78. *Wilhelm Dick*, geb. 1902, befindet sich in Albig bei Alzey in Pflege und ist ein gesunder kräftiger Knabe. Der 5jährige Junge hat in 24 Stunden 7 Liter Wasser getrunken und 6 Liter Harn gelassen. Anderthalb von diesen 24 Stunden war er ohne Kontrolle. Der gelassene Harn war ganz hell, nahezu farblos, neutral. Sein spezifisches Gewicht war 1002. Eiweiß oder Zucker war nicht vorhanden.

V 79. *Paul August Lachmann*, geb. 1904, ist frei von Diabetes insipidus.

V 80. *Georg Lachmann*, geb. 1906. Ob dieses Kind Diabetes hat oder nicht, kann ich nicht entscheiden, da es zur Zeit meiner Untersuchung erst 9 Monate alt war.

IV 33. **Hedwig Lachmann**, geb. 1879, lebt in Mainz und hat 3 Kinder, die frei von Diabetes sind.

V 81. *Maria*, geb. 1902, V 82. *Katharina*, geb. 1904, V 83. *Sophie*, geb. 1906.

III 12. **Georg Lachmann**, geb. 1844, starb 10 Wochen alt.

III 13. **Margarethe Lachmann**, verehel. Stamm, geb. 1845, lebt noch in Frischborn.

IV 34. **Elisabeth Stamm**, verehel. Jost, geb. 1871, lebt in Eichelhain, Kreis Lauterbach. Sie hat 4 gesunde Kinder.

V 84. *Anna*, geb. 1894, V 85. *Lina*, geb. 1897, V 86. *Heinrich*, geb. 1902, V 87. *Karl*, geb. 1906.

IV 35. **Marie Stamm**, geb. 1873, lebt in Rixfeld, Kreis Lauterbach, und hat 2 gesunde Kinder.

V 88. *Heinrich*, geb. 1898, V 89. *Georg*, geb. 1904.

IV 36. **Georg Stamm**, geb. 1874, lebt verheiratet in Gießen. Hat 3 gesunde Kinder.

V 90. *Maria*, geb. 1897, V 91. *Friedrich*, geb. 1900 †, V 92. *Katharina*, geb. 1903, V 93. *Elisabeth*, geb. 1904.

IV 37. **Anna Maria Stamm**, verehel. Eichenauer, geb. 1877, lebt in Landenhausen. Hat 4 von Diabetes freie Kinder.

V 94. *Elisabeth*, geb. 1898, V 95. *Johannes*, geb. 1901, V 96. *Maria*, geb. 1903, V 97. *Georg*, geb. 1906.

III 14. **Elisabeth Lachmann**, geb. 1847, gest. 1848.

III 15. Totgeborenes Mädchen.

III 16. **Hedwig Lachmann**, geb. 1851, lebt in Ulm.

IV 38. **Catharina Lachmann**, verehel. Klaus, geb. 1870, verheiratet in Ulm. Hat 1 Kind.

V 98. *Heinrich Klaus*, geb. 1890.

II 4. **Johannes Schwarz**, geb. 1810, gest. 1855 (Stb. 83 Nr. IV).

III 17. **Johannes Heinrich Schwarz**, geb. 1841, gest. 1866.

III 18. Totgeborener Knabe 1843.

III 19. **Hedwig Schwarz**, geb. 1844. Bald nach der Geburt gestorben.

III 20. **Georg Schwarz**, geb. 1845, lebt noch in Landenhausen.

IV 39. Totgeborenes Mädchen 1872.

IV 40. **Johann Heinrich Schwarz**, geb. 1874, verheiratet in Frischborn. Hat 1 Sohn.

V 99. *Johannes*, geb. 1903.

IV 41. **Johann Schwarz**, geb. 1876. Jung verheiratet in Landenhausen. Noch keine Kinder.

IV 42. **Elisabeth Schwarz**, geb. 1880 verehel. Renke in Landenhausen. Hat 2 Kinder.

V 100. *Marie*, geb. 1905, V 101. *Konrad*, geb. 1907.

IV 43. **Andreas Schwarz**, geb. 1883.

IV 44. **Konrad Schwarz**, geb. 1886.

IV 45. **Katharina Schwarz**, geb. 1889.

IV 46. **Karl Schwarz**, geb. 1892.

III 21. **Johannes Heinrich Schwarz**, geb. 1849. Bahnbeamter in Gießen. Hat 5 Kinder.

IV 47. **Heinrich Schwarz**, geb. 1875, gest. 1893.

IV 48. **Ludwig Schwarz**, geb. 1876. Gefangenenaufseher in Eberbach im Rheingau. Hat 1 Sohn.

V 102. *Friedrich*, geb. 1906.

IV 49. **Sophie Schwarz**, verehel. Möhl, geb. 1878, lebt in Frankfurt a. M. Hat 4 Kinder.

V 103. *Marie*, geb. 1897, V 104. *Johann*, geb. 1900, V 105. *Ludwig*, geb. 1903, V 106. *Gustav*, geb. 1907.

IV 50. **Wilhelm Schwarz**, geb. 1887.

IV 51. **Marie Schwarz**, geb. 1893.

II 5. **Hedwig Schwarz**, verehel. Hannes, geb. 1816, gest. im Jahre 1903 im Alter von 87 Jahren, nach Angabe ihrer Kinder an Altersschwäche. Auch sie soll bis in ihre allerletzten Tage noch sehr viel Wasser getrunken haben (Stb. 83 Nr. V).

III 22. **Conrad Hannes**, geb. 1840, gest. 1883 (Stb. 83 Nr. 22).

IV 52. **Elisabeth Hannes**, verehel. Kimbel, geb. 1868, lebt in Lauterbach und hat 1 Sohn

V 107. *Heinrich*, geb. 1891.

IV 53. **Johannes Hannes** (Stb. 83 Nr. 75), geb. 1870, lebt jetzt verheiratet in Lauterbach. Er trinkt täglich 8—10 Liter Wasser. Die Menge des von abends 8 Uhr bis morgens 5 Uhr ausgeschiedenen Harnes konnte ich messen. Es waren 3200 ccm. Reaktion schwach sauer. Spezifisches Gewicht 1002. Kein Eiweiß und Zucker.

Johannes Hannes hat 2 Kinder, von denen eines Diabetes insipidus hat.

V 108. *Elise*, geb. 1902, gesundes Mädchen.

V 109. *Heinrich Hannes*, geb. 1904. Schon als er 1 Jahr alt war, fing dieser Knabe an häufig nach Wasser zu verlangen. Jetzt trinkt er in 24 Stunden etwa 3 Liter. Des Nachts macht er sehr häufig das Bett naß. Am Tage läßt er etwa jede halbe Stunde Urin. Mit vieler Mühe konnte der Harn von abends 8 Uhr bis morgens 8 Uhr gesammelt werden. Es war fast 1 Liter. Der Urin war ganz hell, schwach sauer. Sein spezifisches Gewicht war 1002. Eiweiß und Zucker war nicht vorhanden.

IV 54. **Maria Hannes**, verehel. Hahn, geb. 1872, lebt in Lauterbach und hat 1 Sohn

V 110. *Otto*, geb. 1902, frei von Diabetes insip.

IV 55. **Andreas Hannes**, geb. 1875, starb 1901 an einer Lungenkrankheit (Stb. 83 Nr. 77).

IV 56. **Catharina Hannes**, geb. 1877, lebt jetzt verheiratet (Horn) in Siebleben bei Gotha (Stb. 83 Nr. 78).

Cath. Hannes hat 2 Kinder, von denen das eine sicher Diabetes insipidus hat. Das andere ist erst $1^1/_2$ Jahr alt.

V 111. *Fritz Horn*, geb. 1902. Als der Knabe 2 Jahre alt war, fing er an auffallend viel Wasser zu trinken. Jetzt nimmt der Junge in 24 Stunden $2^1/_2$ Liter Wasser zu sich. Harn dementsprechend. Die Mutter gibt an, daß der Knabe noch mehr trinken würde, wenn sie es ihm gäbe. Von ihrer Tochter

V 112. *Hedwig Horn*, geb. 1905, berichtet sie, daß das Mädchen sehr viel Milch zu trinken bekäme. Nach Wasser verlangt es noch nicht. Doch könne sie noch nicht sagen, ob es nicht doch eine „Wassertrinkerin" würde.

IV 57. **Hedwig Hannes**, geb. 1881, lebt noch ledig in Frischborn (Stb. 83 Nr. 79). Sie trinkt in 24 Stunden ungefähr 8 Liter Wasser. Der Harn, den ich erhalten konnte, war äußerst hell, von neutraler Reaktion; sein spezifisches Gewicht 1004. Eiweiß und Zucker nicht vorhanden.

III 23. **Andreas Hannes**, geb. 1842 (St. 83 Nr. 23), ist im Jahre 1902 in Amerika gestorben.

III 24. **Hedwig Hannes**, geb. 1845, verwitt. Schneider, hat ihren Wohnsitz in Frischborn.

IV 58. **Maria Schneider**, verehel. Tamm, geb. 1870. Hat eine gesunde Tochter.

V 113. *Elise*, geb. 1892.

III 25. **Elonore Hannes**, geb. 1847, ist Wäscherin in Gießen (Stb. 83 Nr. 25). Sie verweigert noch immer nähere Auskunft über sich und ihre Kinder. Die Kinder habe ich mit Hilfe von Polizei und Standesamt trotzdem aufgefunden.

IV 59. **Konrad Hannes**, geb. 1870, lebt auch in Gießen. Leidet sehr stark an Diabetes insipidus (Stb. 83 Nr. 81). Seine Frau und 3 Kinder haben ihren Wohnsitz in Romrod bei Alsfeld. Ein Sohn ist diabetisch, der andere nicht; die Tochter ist noch ganz jung.

V 114. *Konrad Hannes*, geb. 1894. Der sonst völlig normale Junge zeigt schon seit frühester Jugend die Zeichen des Diabetes insipidus. Jetzt trinkt er am Tage 4—5 mal, in der Nacht 2—3 mal je $^1/_2$ Liter Wasser. In $2^1/_2$ Stunden haben sich in seiner Blase 600 ccm Harn angesammelt. Spezifisches Gewicht desselben 1001. Reaktion schwach sauer. Kein Eiweiß und Zucker.

V 115. *Karl Hannes*, geb. 1904. Frei von Diabetes. V 116. *Katharina Hannes*, geb. 1907, war bei meiner Untersuchung erst 6 Wochen alt.

IV 60. **Marie Hannes**, geb. 1872 (Stb. 83 Nr. 82), verehel. Wolber, lebt in Ossenheim bei Friedberg. Sie zeigt die Symptome des Diabetes insipidus in hohem Maße. Ihr Tagesquantum beträgt 10—12 Liter. Sie wacht des Nachts 3 mal auf, um je bis zu $1^1/_2$ Liter Wasser zu sich zu nehmen. Nach einer Pause von 1 Stunde entleert sie 900 ccm eines fast farblosen Harnes vom spezifischen Gewicht 1002, neutraler Reaktion. Eiweiß und Zucker sind nicht vorhanden. Sie hat 2 Kinder. Während der Schwangerschaften hatte sich ihr Durst noch gesteigert. Als sie während einer Gravidität einmal nicht von

selbst Wasser lassen konnte, sollen mit dem Katheder auf einmal über 4 Liter Harn aus der Blase geholt worden sein. Ihre Kinder sind:

V 117. *Elisabeth Wolber*, geb. 1905. Das Mädchen ist zur Zeit meiner Untersuchung erst 1 Jahr 4 Monate. Die Mutter meint, die Kleine sei eine „Wassertrinkerin". Sie bekommt am Tage $1^1/_2$ Liter Milch und trinkt noch $^1/_4$ Liter Wasser nebenbei. Der Harn, den ich mit Mühe erhalten konnte, hatte das spezifische Gewicht 1008. Im Vergleich zu den bei anderen Harnen gefundenen Zahlen ist diese für einen Diabetes insipidus fast schon zu hoch. Einer sicheren Beurteilung will ich mich deshalb lieber enthalten.

V 118. *Hermann Wolber*, geb. 1907, ist erst 4 Wochen alt.

IV 61. **Karl Hannes**, geb. 1876 in Homburg (Stb. 83 Nr. 83), wohnt jetzt in Niederursel bei Frankfurt a. M., ist verheiratet und hat 1 Tochter. So lange er zurückdenken kann, hat er unter großem Durst zu leiden gehabt. Er schätzt die Flüssigkeitsmenge, die er in 24 Stunden zu sich nimmt, auf 15 Liter. Als ich ihn besuchte, lag er im Bett, weil er einen „Hexenschuß" hatte und diesen durch starkes Schwitzen kurieren wollte. Er schwitzte dann auch in der Tat sehr stark, und dies ist wohl der Grund, daß ich nach 4stündiger Pause „nur" 500 ccm Harn erhalten konnte. Derselbe war aber ziemlich hell, schwach sauer und vom spezifischen Gewicht 1005. Eiweiß und Zucker fehlten. Seine Tochter

V 119. *Eleonore Margarethe*, geb. 1903, ist frei von Diabetes insipidus. Ich erhielt nach 2stündiger Pause nicht ganz 100 ccm Harn vom spezifischen Gewicht 1015.

IV 62. **Elisabeth Hannes**, geb. 1882, ist nach Angabe ihres Bruders Karl im Jahre 1884 gestorben.

III 26. **Johannes Hannes**, geb. 1850, gest. 1854.

III 27. **Kaspar Hannes**, geb. 1852, gest. 1854.

III 28. **Catharina Hannes**, geb. 1854 (Stb. 83 Nr. 28), verehel. Pauly in Frankfurt a. M. Sie zeigt noch immer deutlich die Erscheinungen des Diabetes insipidus, wenn dieselben in letzter Zeit auch etwas an Intensität abgenommen haben. Sie trinkt noch ca. 5 Liter in 24 Stunden. Des Nachts wacht sie 2mal zum Trinken auf. In einer halben Stunde haben sich 400 ccm Harn in ihrer Blase angesammelt. Reaktion desselben neutral; spezifisches Gewicht 1002. Eiweiß und Zucker nicht vorhanden. C. H. hat 3 Kinder gehabt — 2 leben noch —, die alle frei von Diabetes insipidus waren.

IV 63. **Georg Heinrich Pauly**, geb. 1883.

IV 64. **Maria Pauly**, geb. 1885, gest. 1894.

IV 65. **Sophia Pauly**, geb. 1886.

III 29. **Heinrich Hannes**, geb. 1857, lebt noch gesund als Schäfer in Frischborn. Er hatte 1 Sohn.

IV 66. **Heinrich**, geb. 1889. Derselbe war immer schwach und kränklich und starb im Alter von 12 Jahren. Diabetes hat er nicht gehabt.

Die Betrachtung des Stammbaumes zeigt uns, daß — wie vorauszusehen war — auch die V. Generation der Familie wieder eine

Anzahl diabetischer Mitglieder aufzuweisen hat. Es sind 11 an der Zahl. Da auch in der IV. Generation ein neuer Fall von Diabetes insipidus von mir festgestellt werden konnte, beträgt jetzt die Zahl der Diabetiker in der 220 Köpfe zählenden Familie 35.

Im Jahre 1883 waren von 91 Familienmitgliedern 24 an Diabetes insipidus erkrankt. Man möchte daher auf den ersten Blick wohl annehmen, daß sich die Krankheit auf die V. Generation nicht mit der früheren Intensität vererbt habe. Dem ist indessen nicht so. Da sich der Diabetes, bis auf einen einzigen Fall, auf den ich noch zu sprechen komme, direkt vererbt, kann man natürlich nur bei solchen Kindern, deren Vater oder Mutter Diabetes hatte, wieder einen Diabetes erwarten. Zur Beurteilung der Intensität der Vererbung muß also festgestellt werden, wieviel von sämtlichen Kindern, deren Vater oder Mutter diabetisch war, Diabetes insipidus haben. Die Zahl der von diabetischen Eltern abstammenden Kinder betrug

in der	II.	Generation	5,	davon	diabetisch	3 = 60 %
„ „	III.	„	22,	„	„	7 = 31,8 %
„ „	IV.	„	24,	„	„	13 = 54,1 %
„ „	V.	„	26,	„	„	10 = 38,5 %.

Es ererbten also in der II. und IV. Generation zwar mehr, in der III. dagegen weniger Kinder die Krankheit als in der V. Dabei muß in Erwägung gezogen werden, daß sich unter den Gliedern der V. Generation 5 befinden, die noch so jung sind, daß man nicht bestimmen kann, ob sie Diabetes haben oder nicht; ganz abgesehen davon, daß es aller Wahrscheinlichkeit nach bei der bis jetzt durchweg kleinen Zahl von Kindern der Diabetiker nicht bleiben wird, und die V. Generation einen Zuwachs an diabetischen Kindern noch zu gewärtigen hat.

Die Vererbung der Krankheit hat also an Intensität nicht abgenommen, im Vergleich zur III. Generation sogar zugenommen.

Weiterhin läßt der Stammbaum die interessante Tatsache erkennen, daß in einem einzigen Falle (V 72) die Vererbung des Diabetes insipidus über eine Generation hinweg stattgefunden hat. Da das betreffende Kind zur Zeit meiner Nachforschungen schon tot war, konnte ich ja nur aus den Angaben der Mutter des Kindes feststellen, daß eine Erkrankung an Diabetes insipidus bei dem Kleinen vorhanden gewesen sein muß. Der Bericht der Mutter weist aber auf das bestimmteste darauf hin, daß der Knabe ein „Wassertrinker" war. Sie gibt an: „Milch hat er Töpfe voll getrunken und noch Wasser dabei: 4—6 mal am Tage verlangte er

Wasser. Des Nachts 3—4 mal. Er hat sehr viel Urin gelassen, mehr als alle anderen Kinder zusammen. Das Bett hat er nachts mit Urin überschwemmt, er konnte den Urin gar nicht halten. Wir alle glaubten immer, er hätte eine Krankheit mit auf die Welt gebracht, weil er immer einen solchen Durst und heißen Mund hatte."

Dies sind die Angaben der Mutter, die doch keinen Zweifel daran aufkommen lassen, daß der Knabe einen Diabetes insipidus hatte.

Überraschend ist das Überspringen einer Generation bei der Vererbung des Diabetes insipidus schließlich nicht.

Schon Gee gibt an, daß 6 von seinen 11 Diabetikern von Müttern abstammten, die selbst frei von Diabetes waren, aber diabetische Eltern hatten. Auch Ilraith berichtet, daß die Eltern der 3 Knaben, die er mit Diabetes insipidus behaftet gefunden hat, frei von der Krankheit waren, daß aber 3 Brüder und 1 Onkel der Mutter Diabetes gehabt haben.

Auch in unserem Falle stammt der kleine Diabetiker von einer Mutter ab, die selbst frei von Diabetes insipidus ist. Diese Fälle von indirekter Vererbung des Diabetes insipidus, in denen die Krankheit stets von Müttern vererbt wird, die selbst frei sind von Diabetes, erinnert an die Vererbung der Hämophilie, bei der ja nur die weiblichen Glieder der Familie die Krankheit vererben, selbst aber fast nie erkranken.

Mit der Feststellung, daß in den weitaus meisten Fällen die Vererbung eine direkte ist, stimmen die Ergebnisse von Lauritzen's Untersuchungen überein, der bei seinen 8 Fällen von Diabetes auch nie das Überspringen einer Generation beobachten konnte. Auch bei Lacombe, Pain und Orsi finden sich keine derartige Angaben.

An erblicher Belastung hat es in unserem Falle nicht gefehlt. Urgroßvater, Urgroßmutter, Großvater, 4 Onkel und eine Tante des Knaben sind Diabetiker gewesen. Dieser eine Fall indirekter Vererbung rechtfertigt auch die genaue Nachforschung nach allen Nachkommen des Johann Peter Schwarz. So gut wie in diesem, hätte auch in anderen Fällen Überspringen einer oder mehrerer Generationen stattfinden können.

Irgendwelche Regelmäßigkeiten, außer der beinahe ausschließlich direkten Vererbung ließen sich nicht feststellen. Sowohl die älteren als auch die jüngeren Glieder einer Familie, Männer wie Weiber, erben und vererben den Diabetes insipidus in gleicher

Weise. Immerhin scheint eine stärkere Beteiligung des männlichen Geschlechts vorhanden zu sein. Von den 77 Kindern, deren Vater oder Mutter Diabetes insipidus gehabt hat, sind 35 männlichen, 42 weiblichen Geschlechts. Es haben aber Diabetes 19 Männer und 14 Weiber; somit haben 54,3% oder über die Hälfte der Männer, und nur 33,3% oder ein Drittel der Weiber, die überhaupt die Krankheit haben konnten, dieselbe geerbt. Rechnet man noch den Stammvater und den Knaben, der den Diabetes indirekt geerbt hat, hinzu, so sind es im ganzen 35 Diabetiker, wovon 21 Männer, 14 Frauen sind.

Lacombe	fand	5	Männer	3	Weiber
Gee	„	9	„	2	„
Pain	„	5	„	2	„
Orsi	„	5	„	1	„
Ilraith	„	7	„	0	„
Lauritzen	„	5	„	0	„

unter den an Diabetes insipidus hereditarius Erkrankten. Es tritt also in allen Fällen deutlich zuTage, daß das männliche Geschlecht zur Ererbung des Diabetes insipidus mehr disponiert zu sein scheint.

Symptome und Verlauf — die ja außer der Heredität charakteristisch sind für diese Form des Diabetes insipidus — gestalteten sich bei allen Diabetikern, auch bei denen der V. Generation, genau so, wie sie Weil schon beschrieben hat.

Schon in frühester Jugend, teils beim Säugling, teils zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahre treten die Erscheinungen des Diabetes insipidus zutage. Die Kinder sind dann mit der ihnen dargereichten Milch nicht mehr zufrieden, werden unruhig und geben ihr Verlangen nach Wasser zu erkennen. Außerdem fällt den Eltern auf, daß die Kinder außergewöhnlich oft und viel urinieren.

Mit steigendem Alter nimmt der Durst zu. Ich fand einen Knaben von 5 Jahren, der in 24 Stunden 7 Liter Wasser getrunken hat. Zwischen dem 20. und 30. Lebensjahre erreichen die Erscheinungen ihren Höhepunkt. Der Durst steigert sich dann in das Ungeheure. 15 Liter und mehr trinken die Befallenen im Laufe von 24 Stunden. Alle 2 Stunden am Tage und 3—5 mal des Nachts nehmen sie Flüssigkeit auf.

Jenseits der 50er Jahre lassen die Erscheinungen gewöhnlich etwas nach. Doch trinkt der älteste Diabetiker von 66 Jahren zurzeit noch immer mindestens 15 Liter täglich.

Ihr Ende finden die Erscheinungen erst mit oder wenige Tage vor dem Tode.

Dem großen aufgenommenen Flüssigkeitsquantum entspricht die Menge des ausgeschiedenen Harnes. Alle 2—3 Stunden, bei Kindern noch viel häufiger, wird von den Erkrankten Wasser gelassen. Die Einzelentleerungen schaffen dann große Mengen Urins zutage. Die höchste Leistung bot wieder der 66jährige Patient, der nach einer Pause von $2^1/_2$ Stunden 2100 ccm Harn zu entleeren imstande war. Die Blase hatte dementsprechend eine enorme Ausdehnung angenommen. Sie reichte vor der Entleerung bis 2 Finger über den Nabel.

Der Harn selbst zeigte in allen Fällen eine ganz helle, kaum gelbe Färbung. Er war klar, schwach sauer oder neutral. Eiweiß oder Zucker enthielt er in keinem Falle.

Sein spezifisches Gewicht schwankte zwischen 1001 und 1005, und war in den meisten Fällen 1001 oder 1002. (Immer am erkalteten Harn gemessen.)

Außer diesen beiden Symptomen, dem großen Durst und der gesteigerten Harnausscheidung, konnte ich in keinem Falle sonstige Krankheitserscheinungen bei den Befallenen feststellen.

Kopfschmerz, Schwindel oder sonstige nervöse Symptome fehlten völlig. Die Haut war trocken. Übermäßiges Schwitzen oder besonders starke Speichelabsonderung wurde nie angegeben.

Eine Veränderung des Gefäßsystems konnte ich bei keinem der Diabetiker finden. Weder war das Herz hypertrophisch, noch die Gefäße, auch bei den ältesten Patienten, sklerotisch.

Der Ernährungszustand der Diabetiker war ein befriedigender. Sie waren weder auffallend mager, noch besonders wohlgenährt. Der Appetit war gut; abnorm großer Hunger wurde nie verspürt. Brot und Kartoffeln in mäßigen Mengen bilden den Hauptbestandteil der Nahrung. Da die Diabetiker dabei imstande sind, ihre Arbeiten zu leisten, ohne in ihrem Ernährungszustande herunterzukommen, scheint eine Steigerung des Gesamtstoffwechsels ausgeschlossen.

Die Diabetiker gaben fast alle an, keine „starken Esser" zu sein. Wenn sie nicht vor jeder Mahlzeit ihr nötiges Quantum Wasser zu sich genommen hätten, könnten sie überhaupt nichts essen. Die Verdauung war durchweg eine gute. Störungen kamen nicht vor. Ebenso verliefen Periode, Schwangerschaften und Geburten normal. Nur brachte die Gravidität eine Steigerung der Symptome des Diabetes insipidus mit sich.

Irgendwelche Disposition zu anderen Erkrankungen war durch den Diabetes insipidus nicht gegeben. Bei den 3 Diabetikern der V. Generation, die jung starben, war bei zweien Diphtherie, bei dem dritten Masern die Todesursache, Krankheiten, die mit dem Diabetes insipidus sicher in keinem Zusammenhang stehen.

In der IV. Generation starb einer (IV 55) im Alter von 26 Jahren an einer Lungenkrankheit. Er war im Winter 1901/02 den ganzen Tag über mit Arbeit im Freien beschäftigt, trank während dieser Zeit oft große Mengen Schneewasser zur Löschung seines Durstes und soll dadurch krank geworden sein. Vorher war er gesund gewesen.

Im übrigen waren die Mitglieder der ganzen Familie, Diabetiker wie Nichtdiabetiker, von kräftiger, gesunder Konstitution. Die ältesten Diabetiker, die ich sah, waren 66 und 60 Jahre alt; dabei körperlich und geistig vollkommen frisch und arbeitsfähig. Die älteste Lebende der Familie überhaupt ist 71 Jahre. Ein außergewöhnlich hohes Alter haben aber verschiedene Diabetiker, die jetzt nicht mehr leben, erreicht. So wurde der Stammvater 83, zwei seiner Töchter sogar 87 und 92 Jahre mit ihrem Diabetes alt. Dadurch wird wohl am besten die vortreffliche Konstitution der Diabetiker bewiesen, und die Tatsache erhärtet, daß das Allgemeinbefinden und Leben der Befallenen in keiner Weise beeinträchtigt wird.

Nicht ganz übereinstimmend hiermit fand Lauritzen einen weniger guten Gesundheitszustand bei der von ihm untersuchten Familie. Bei dieser Familie traten als Komplikationen zu dem Diabetes insipidus in 4 Fällen Enuresis nocturna, in 2 Fällen Alkoholismus und bei allen Gliedern der III. Generation Belastung mit Tuberkulose hinzu. Die Enuresis nocturna erklärt Lauritzen als „hereditäre Neurose", vom Stammvater, nicht von der Stammutter, auf die Kinder vererbt. Bei seinen Kranken fand nun L. noch eine Reihe inkonstanter Symptome und führt als solche auf: „Verdauungsstörungen, Polyphagie, Kopfschmerz, Müdigkeit, reizbare Stimmung, Jucken und prickelnde Empfindungen in der Haut, Schmerzen über der Symphyse nach dem Wasserlassen, Schmerzen in der Lendengegend, im Epigastrium sowie Gedächtnisschwäche". Lauritzen bringt diese Symptome alle in Zusammenhang mit dem Diabetes insipidus. Es bleibt meiner Meinung nach aber unbenommen, mindestens einen Teil derselben auf Rechnung der anderen sich in der Familie vererbenden Krankheiten zu setzen. Die Stammutter selbst starb im Alter von 61 Jahren an unbekannter

Krankheit. Bei ihr konnte eine Beeinflussung des Allgemeinbefindens nicht festgestellt werden.

Interessant ist die Erscheinung, die in 3 Fällen beobachtet werden konnte; nämlich die Tatsache, daß während fieberhafter Erkrankungen die Symptome des Diabetes insipidus verschwinden. Im Jahre 1883 fiel an dem Patienten (IV 25), der an Typhus im Heidelberger Krankenhause behandelt wurde, solange er Fieber hatte, nichts Absonderliches auf. Erst nach der Entfieberung trat der Diabetes insipidus in die Erscheinung. Während der Harn zur Zeit des Fiebers das spezifische Gewicht 1018 zeigte, und von außergewöhnlichem Durst bei dem Kranken nichts zu bemerken war, sank nach der Entfieberung das spezifische Gewicht des Urins auf 1003—1004 und die Menge des Harns stieg auf 9 Liter im Durchschnitt. Von demselben Diabetiker wird auf das Bestimmteste angegeben, daß bei seinen zwei Kindern, die an Diphtherie starben, bei beiden während der ganzen Dauer ihrer Erkrankung bis zum Tode die Erscheinungen des Diabetes insipidus verschwunden gewesen seien.

Was die Dauer des hereditären Diabetes insipidus betrifft, so geht aus allem Gesagten hervor, daß dieselbe eine unbegrenzte ist, daß es sich bei dieser Form des Diabetes insipidus um eine lebenslängliche, höchst wahrscheinlich angeborene, Krankheit handelt. Denn in vielen Fällen wurde die Ausscheidung abnorm großer Harnmengen schon bei Säuglingen beobachtet, und die Erkrankung begleitet die Befallenen durch das ganze Leben, das heißt in zwei von uns beobachteten Fällen 92 und 87 Jahre lang!

Damit ergibt sich von selbst, daß die Prognose quoad vitam absolut günstig gestellt werden kann, quoad valetudinem completam aber ebenso ungünstig. In keinem Falle konnte bis jetzt ein Aufhören der Erscheinungen festgestellt werden. Ich selbst habe zwar gar keine Behandlungsversuche unternommen, schon deshalb nicht, weil sich die Befallenen gar nicht behandeln lassen wollen. Ein Diabetiker, dem das viele Wassertrinken lästig wurde, unterzog sich früher langen Kuren, die ohne jeden Erfolg blieben. Heute bereut er, „sich überhaupt haben behandeln zu lassen und soviel Geld darauf verwandt zu haben".

Die meisten fühlen sich gar nicht krank, sondern fühlen das Bedürfnis zur Erhaltung ihres Wohlbefindens so große Mengen Wasser zu trinken. Auch möchte ich erwähnen, daß in der Familie selbst vielfach die Meinung herrscht, daß die „Wassertrinker" gerade durch das viele Trinken sich so lange gesund und am Leben erhalten.

Um die Frage zu entscheiden, ob dieser hereditäre Diabetes insipidus derjenigen Form zuzurechnen ist, die Meyer[1]) allein als echten, primär renalen Diabetes insipidus bezeichnen will, habe ich an einem der Diabetiker unter der liebenswürdigen Anleitung des Herrn Geheimrat Krehl und des Herrn Dr. Grafe Untersuchungen angestellt, wie sie von Meyer und nach ihm von Finkelnburg[2]) gemacht worden sind. Meyer sagt: „Beim Diabetes insipidus-Kranken ist die Fähigkeit, einen konzentrierten Harn zu liefern, geschädigt. Darin erkennen wir das Primäre und sehen in den gewaltigen Harnmengen lediglich die notwendige Konsequenz, durch die die Retention harnfähiger Stoffe verhütet wird." Ferner finden wir beim Diabetes insipidus-Kranken eine Konstanz der Konzentration im Harn, und dadurch unterscheidet er sich vom Polydipsie-Kranken, der die Fähigkeit zu konzentrieren nicht verloren hat.

Der Diabetes insipidus-Kranke wird also auf eine Zufuhr von Kochsalz mit einer Steigerung der Harnmenge antworten, der Polydipsie-Kranke mit einer Steigerung des Prozentgehalts an Kochsalz im Harn.

Leider konnte ich die Versuche nur an einem $5^1/_2$ jährigen Kinde (Nr. V 78 des Stb.) anstellen, das zudem nicht länger als 10 Tage in der Klinik zu halten war. Da die Durchführung der Versuchsanordnung bei dem Kinde zum Teil auf Schwierigkeiten stieß, kann das Ergebnis nur als ein vorläufig orientierendes angesehen werden, und ich werde mich bemühen, einen Erwachsenen aus der Familie zu gewinnen, um an ihm die Versuche nachzuprüfen und weitere anzustellen.

Ich lasse die tabellarische Übersicht über die Ergebnisse der Untersuchung auf der nächsten Seite folgen.

Aus der Tabelle geht hervor, daß der Knabe an den beiden ersten Tagen, an denen er Essen und Trinken nach Belieben einrichten durfte, Harnmengen von 6400 und 6800 ccm mit einem NaCl-Gehalt von 0,116 und 0,114 % in der Tagesportion (0,115 im Mittel) und 0,084 resp. 0,149 (0,116 im Mittel) in der Nachtportion lieferte. Die absolute Kochsalzmenge war 6,912 g am ersten, 8,242 g am zweiten Tage.

Am 3. Tage erhielt er 12 g NaCl in $^1/_2$ l Milch auf einmal durch den Magenschlauch. Die Folge war, daß die Harnmenge

1) Archiv für klin. Med. Bd. 83.
2) Ebenda Bd. 91.

Harn vom	Menge	spez. Gew.	NaCl %	NaCl absol.	NaCl in 24 Std.	Nahrungszufuhr
7. XI. Tag	4800	1001,5	0,116	5.568	6,912	Milch, Suppe, Salat. 7 Brötchen.
7/8. „ Nacht	1600	1002,5	0,084	4,344		
8. „ Tag	5400	1002,5	0,114	6,156	8,242	Milch, Kaffee. 3 Brötchen. 2 Tassen Milch. Suppe, 2 Dampfnudeln, Zwetschenkompott.
8/9. „ Nacht	1400	1002,5	0,149	2,086		
9. „ Tag	6400	1004,5	0,215	13,76	15,024	12 g NaCl. $^1/_2$ Lit. Milch.
9/10. „ Nacht	1200	1002,5	0,105	1,26		
10. „ Tag	3000	1003	0,08	2,40	3,25	5 Brötchen, 200 g Suppe. 100 g Fleisch. 2 Port. Fleisch.
10/11. „ Nacht	1000	1003	0,085	0,85		
11. „ Tag	1500	1004	0,091	1,365	1,758	2 Brötchen. 50 g Butter. 50 g Kompott. 50 g Kartoffeln.
11/12. „ Nacht	300	1008	0,131	0,393		
12. „ Tag	1100	1004,5	0,166	1,826	2,408	2 Brötchen, 50 g Kaffee, 50 g Rahm.
12/13. „ Nacht	600	1005,5	0,097	0,582		
13. „ Tag	1090	1003,5	0,180	1,962	2,712	2 Brötchen, 50 g Rahm. 4 Tafeln Schokolade.
13/14. „ Nacht	500	1003,5	0,150	0,75		
14. „ Tag	2000	1002,5	0,155	3,1	3,7	$^1/_2$ Schnitzel. 20 g Makkaroni. 50 g Rahm. 3 Tafeln Schokolade.
14/15. „ Nacht	410	1003	0,125	0,61		
15. „ Tag	2620	1001	0,075	1,965	2,297	3 Brötchen. 2 Dampfnudeln, 30 g Zwetschen, 1 Frankf. Wurst, 2 Kartoffeln. 50 g Rahm.
15/16. „ Nacht	510	1002,5	0,065	0,332		
16. „ Tag	3030	1002,5	0,120	3,636	4,167	4 Brötchen. 20 g gelbe Rüben, 3 Rühreier. 50 g Rahm. 30 g Fleisch.
16/17. „ Nacht	625	1003	0,085	0,531		

Anmerk.: Das spez. Gewicht ist mit dem Pyknometer bestimmt; der NaCl-Gehalt des Harnes nach der Methode von Volhard.

zwar nur auf 7600 ccm stieg, der NaCl-Prozentgehalt aber auf 0,215 in der Tagesportion. In der Nachtportion war er wieder nur 0,105. Der Junge hat also am selben Tage 15,024 g Kochsalz ausgeschieden, was der gesamten zugeführten Menge entspricht, da er ja außer $^1/_2$ l Milch an diesem Tage nichts zu sich nahm. Am 4. Tage war die Harnmenge bei gewöhnlicher Kost 4000 ccm mit 3,25 g NaCl (0,08 % in der Tages-, 0,085 % in der Nachtportion). An den 3 folgenden Tagen sollte nun versucht werden, bei N-armer Kost nach Tallqvist die Flüssigkeitszufuhr nach Möglichkeit einzuschränken. In der Tat gelang es, die Harnmengen auf 1800 1700 und 1590 ccm herunterzubringen. Da der Knabe aber an diesen Tagen infolge der Beschränkung im Trinken fast nicht zu bewegen war, irgend etwas zu essen (am 2. Tage nahm er nur 2 Brötchen und 50 g Rahm, am 3. Tage außerdem noch etwas Schokolade zu sich), so sind diese Versuche nicht eindeutig. Das

spezifische Gewicht des Harns war in diesen Tagen zum Teil sehr hoch, die NaCl-Konzentration zum Teil dem Durchschnitt entsprechend, zum Teil etwas höher. Sicher ist das hohe spezifische Gewicht von 1008 nicht durch besonders hohen Gehalt an Kochsalz bedingt; die NaCl-Konzentration in diesem Harn war nur 0,131 %, während bei der höchsten überhaupt beobachteten Konzentration von 0,215 % das spezifische Gewicht nur 1004,5 war. Die absoluten Kochsalzmengen in diesen 3 Tagen waren 1,758, 2,408 und 2,712 g.

Um den Jungen wieder in einigermaßen normale Verhältnisse zu bringen, wurde ihm von jetzt ab wieder mehr zu trinken gestattet, infolgedessen er auch mehr Nahrung zu sich nahm. Die Harnmengen stiegen auf 2410, 3130 und 3655 ccm mit 3,7 bis 2,29 und 4,167 g Kochsalz. Eine Wiederholung des Kochsalzversuchs oder weitere Untersuchungen über den Einfluß N-armer Kost auf die Harnmengen wurden leider dadurch unmöglich gemacht, daß der Junge aus der Klinik entlassen werden mußte.

Wenn nun auch ein Teil der Versuche, wegen der Schwierigkeit ihrer Ausführung bei dem Knaben eine Deutung besser nicht erfahren, eines geht unzweideutig aus ihnen hervor, daß dieser Kranke die Fähigkeit zu konzentrieren, nicht verloren hat, wenn sie auch gegen die Norm weit zurückbleibt. Sonst wäre er nicht imstande gewesen, die 12 g NaCl an einem einzigen Tage ohne nennenswerte Steigerung der Harnmenge dadurch zu eliminieren, daß er die Harnkonzentration von 0,115 (Mittel der beiden ersten Tage) auf 0,215, also fast um das Doppelte, erhöhte. Die Konzentration des Nachtharns war schon wieder normal: 0,105 % NaCl. Er hatte mit der Tagportion allein 13,76 g NaCl ausgeschieden.

Das eine hat demnach die kurze Versuchsreihe mit Sicherheit dargetan, daß dieser Fall der hereditären Form des Diabetes insipidus entweder kein echter Diabetes insipidus im Sinne von Meyer ist, oder daß bisher zu wenig Untersuchungen über die verschiedenen Formen des Diabetes insipidus vorliegen, um schon ein abschließendes Urteil fällen zu können.

Auch Finkelnburg fand bei 2 seiner 3 Diabetiker, die an organischen Gehirnaffektionen litten, abweichende Resultate, und er hält es für wahrscheinlich, daß die Verhältnisse beim sogenannten idiopathischen Diabetes insipidus anders liegen als bei dem als Begleiterscheinung organischer Hirnerkrankungen auftretenden.

Anders scheinen sie auch bei dem hereditären Diabetes insipidus zu liegen, und Weil hat ja schon vor 23 Jahren rein klinisch-symptomatisch die Besonderheit dieser Form festgestellt und betont.

XIII.

Aus der II. med. Univers.-Klinik Berlin.
Direktor: Geheimrat Krauß.

Einiges über Perkussion.

Von

Dr. Johann Plesch aus Budapest.

(Mit 5 Abbildungen.)

Wir unterscheiden im allgemeinen die direkte und indirekte Perkussion. Indem wir bei der direkten Perkussion nur dann einen Schall erhalten, wenn wir auf einen Knochen perkutieren, ist die Brauchbarkeit dieser Methode eine beschränkte. Um diesen Übelstand abzuhelfen und die Perkussion für alle Teile des Körpers brauchbar zu machen, hat schon Piorry die Plessimeterperkussion angegeben, wobei er analog der Knochenunterlage bei der direkten Perkussion auf ein aufgesetztes Elfenbeinblättchen perkutierte. Erst später entstand die Finger-Fingerperkussion und auch die verschiedenen Empfehlungen bezüglich des Materials und der Form des Plessimeters sind späteren Ursprungs.

Bei allen Arten der indirekten Perkussion ist das Gemeinschaftliche, daß der Plessimeter einen Eigenton besitzen muß, es muß jeder Plessimeter frei angeschlagen einen Ton geben. Ohne außer dem Körper entstandenen Schall können wir nicht zu einem akustisch wahrnehmbaren Perkussionsresultat gelangen. Das, was wir diagnostisch verwerten ist die Veränderung des beim Anschlagen des Plessimeters entstandenen Schalles.

Diese Schallveränderung wird von den perkutierten Organen abhängen. Der Plessimeterton wird von den Organen entweder abgeschwächt oder verstärkt, je nachdem die Schallwellen absorbiert oder durch Mitschwingen i. e. Resonanz verstärkt werden.

Es entstehen bei dem Anschlagen eines auf dem Körper aufgelegten Plessimeters viererlei Wellen.

1. Die Schwingungswellen des Plessimeters,

2. die mit diesen resonierenden Wellen des betreffenden Körperteiles,

3. die Schallwellen, welche den entstandenen Schall zu unserem Ohr leiten,

4. die durch den Schlag erweckten Erschütterungswellen.

Analysieren wir diese Wellen, indem wir prüfen, welche für die Perkussion in Betracht kommen, so werden wir, wie ich glaube, leichter, und vor allem klarer das Perkussionsphänomen erklären können. Bisher sind eben diese verschiedene Wellen nicht auseinander gehalten worden und es sind dadurch sehr viele Mißverständnisse hervorgerufen worden.

Die Schwingungen eines Plessimeters von gebräuchlicher Größe können nur als stehende Schwingungen betrachtet werden, weil hier alle Teilchen auf einmal in Schwingungen geraten, wobei die Teilchen gleichzeitig ihre Gleichgewichtslage passieren und die Grenze ihrer Schwingungsamplitude erreichen. Außer diesen stehenden Wellen entstehen noch im Plessimeter Longitudinalwellen. Es werden somit vom Plessimeter aus Wellen nach der Tiefe und nach der Peripherie gehen.

Die Form und Ausbreitung der oberflächlichen Wellen werden von der Größe des Plessimeters von der Beschaffenheit der perkutierten Körperteile und von der Stärke des Perkussionsschlages abhängen.

Je größer die in Schwingung versetzte Fläche ist, in um so größerer Ausbreitung werden die Wellen sich nach der Peripherie fortpflanzen. Ein kleiner Kies wird viel weniger und kleinere Wellenringe erzeugen, als ein großer Stein. Wie groß der peripherische Wirkungskreis der Perkussion ist, können wir für den jeweiligen Körperteil so festsetzen, daß wir bei gleichzeitiger Perkussion von der Peripherie gegen das Plessimeter zu eine leicht auf den Körper aufliegende Hand nähern lassen und dabei auf die Entfernung achten, bei welcher die Schallveränderung auftritt. Mit diesem einfachen Versuch ist die Abhängigkeit der Wirkungskreisgröße von den oben aufgezählten Bedingungen leicht festzustellen. Wir finden, daß bei sonstigen gleichen Bedingungen die Größe des Kreises proportional der Plessimetergröße ist.

Einen besonderen Einfluß üben die perkutierten Gewebe auf die Oberflächenausbreitung der Perkussionswellen aus. Weichteile leiten weniger als Knochen die Wellen. Bei der schwachen und interkostalen Perkussion kommt die Oberflächenausbreitung kaum

in Betracht. Ganz anders ist es aber bei starker Perkussion und wo sich als Unterlage Knochen befindet. Den letzteren Fall können wir so auffassen, als ob wir die direkte Perkussion geübt hätten. Perkutieren wir über einen Knochen, so wird der Schall von dem Knochen erzeugt.[1]) Es wirken bei dieser Perkussion die Knochen in ihrer ganzen Ausbreitung als Plessimeter und die erweckten stehenden Schwingungen werden sich dadurch von den stehenden Schwingungen des Plessimeters unterscheiden, das bei der beträchtlichen Länge, besonders der Rippen und des Sternums eine meßbare Zeit vergeht, bis die an irgend eine Stelle erregte Schwingungsbewegung sich auf die ganze Länge des Knochen fortgepflanzt hat. Diese fortschreitenden Wellen machen zwar dieselbe Bewegung wie die erste Welle, nur werden die Bewegungen je nach der Entfernung vom Ursprunge der Wellenbewegung zeitlich später einsetzen. Teilweise weil das unter dem Knochen liegende Gewebe in der ganzen Ausbreitung des Knochens in Mitschwingungen versetzt wird, ist der entstehende Schall voller und länger.

Die Oberflächenwirkung des Perkussionsschlages steht außerdem noch im engen Zusammenhang mit der Stärke des Anschlages. Je stärker der Schlag, um so größer der Wirkungskreis.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß, um für die feinere Perkussion eine kleine Oberflächenwirkungssphäre zu bekommen nötig ist, interkostal, schwach und mit kleiner Plessimeteroberfläche zu perkutieren. Diesen Forderungen entsprechen die auf Grund der Erfahrungen konstruierten Keil-, Stäbchen- und Griffelplessimeter die sog. lineare Perkussion und meine Fingerhaltung.[2]) Ich möchte hier kurz mit einigen Worten auf die von mir angegebene Fingerhaltung eingehen, weil, wie es mir scheint, meine erste Publikation für viele nicht verständlich war. So hat Ebstein in seinem unlängst erschienenen Werke[3]) dieselbe auch unrichtig angegeben. Ich glaube das Mißverständnis rührt von der nicht einheitlichen Numerierung der Fingerphalagen her. In der Anatomie wird als erster Phalanx der proximale, d. h. der mit dem Metacarpus verbundene als zweiter der mittlere und als dritter der Nagelphalanx bezeichnet. Wie wir aus beistehender Figur 1, welche meine Fingerhaltung bei der

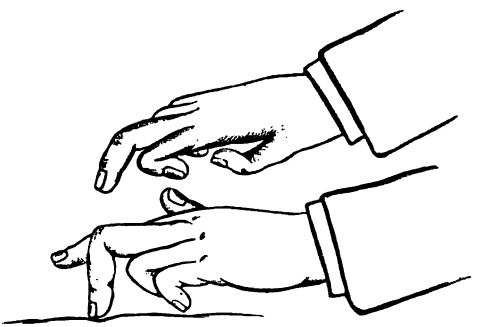
1) Vgl. Plesch, Eine neue Methode zur Diagnostizierung der Knochenbrüche. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1902.

2) Plesch, Über ein verbessertes Verfahren der Perkussion. Münch. med. Wochenschr. 1902 Nr. 15.

3) Ebstein, Leitfaden der ärztlichen Untersuchung. Stuttgart 1907.

Perkussion versinnbildlichen soll, sehen können, ist das zweite Interphalangialgelenk gestreckt und das erste rechtwinklig gebeugt. Die Plessimetergröße entspricht der Größe der Fingerbeere, die wir, je nach dem, welcher Finger gebraucht wird, variieren können. Es wird bei dieser Fingerhaltung auf das distale Ende des I. Phalanx perkutiert. Wir können bei dieser Art der Perkussion die Oberflächenausbreitung dadurch kontrollieren, daß wir die dem Plessimeterfinger benachbarten Finger leicht auf den Körper anlegen. Bei starker Perkussion wird durch das Anlegen der Ton gedämpft, wohingegen bei schwacher Perkussion der Ton unbeeinflußt bleibt. Die Beeinflussung ist so deutlich, daß wir es als praktisches Maß für die entsprechende und genügend schwache Perkussion benutzen können.

Fig. 1.



Viel schwieriger als die Oberflächenwirkung der Plessimeterschwingungen ist die Tiefenwirkung festzustellen. Um experimentell der Frage näher zu treten, habe ich im pathologischen Institut zu Berlin mit gütiger Erlaubnis des Herrn Geh. Rat Orth Leichenversuche angestellt, durch welche ich die Tiefe und die Form der Wirkungssphäre des Perkussionsstoßes festzustellen hoffte.

Zu dem Versuche brauchte ich einen 30 cm langen Troikart, welcher auf Zentimeter geteilt war. Dieses Instrument habe ich von hinten in den Thorax der Leiche gestochen. Am äußeren Ende des Troikarts wurde, nachdem der Stachel entfernt war ein Y-förmiges Glasansatzstück angebracht und der eine Schenkel dieses Ansatzstückes mit einer Leuchtgasleitung verbunden. Am anderen Schenkel ist ein kapillares Glasröhrchen mittels Gummischlauch angebracht worden. Beim Durchleiten des Gasstromes durch den Troikart zeigte jede, in der Röhrenleitung vor sich gehende Druckveränderung des Gases die an der kapillaren Glasmündung ange-

zündete Flamme an. Indem auf die vordere Hälfte des Thorax in der Lumenachse des Troikarts perkutiert wurde — der Thoraxdurchmesser durch vorherige Messung bekannt war und die Entfernung des inneren Troikartendes von der Perkussionsstelle an der Zentimeterteilung abzulesen war — dachte ich durch die Flammenzuckungen die Tiefenwirkungsgrenze der Perkussion feststellen zu können.

Ich habe gehofft, auf diese Art auch die Form der Wirkungssphäre zu bestimmen, auf Grund folgender Überlegung:

Da die Wellen sich nicht nur nach der Tiefe, sondern auch auf der Oberfläche fortpflanzen, so werden von diesen Oberflächenwellen wieder Wellen nach der Tiefe gehen und zwar proportional der Kraft der Mutterwelle. Es hätte somit bei der fortschreitenden peripheren Perkussion von der Achse des Troikarts angefangen und entsprechender Vorschiebung des Troikarts die Tiefenwirkung der Oberflächenwellen und somit die ganze Form der Wirkungssphäre festgestellt werden sollen.

Meine Erwartung hat sich aber in diesem Sinne nicht erfüllt. War das Ende des Troikarts im Lungengewebe, so zeigte die Flamme im rotierenden Spiegel kleine Zuckungen, die deutlicher wurden, wenn das Ende in einem größeren Bronchus ragte. Die Flammenzuckungen traten auf gleichwohl, wo immer im Bereiche der beiden Lungen perkutiert wurde.

Dieser Versuch kann nicht lange fortgesetzt werden, indem das Gas im Pleuraraum diffundiert und ein Gasthorax entsteht. Sobald das freie Ende des Troikarts im Pleuralsack hineinragt, so bekommen wir bei retrahierter Lunge selbst bei der leisesten Perkussion der entsprechenden Lungenhälfte Zuckungen der Flamme. Auf diese Weise ist es mir bei der Leiche gelungen, den Thoraxraum von dem Abdominalraum genau abzugrenzen.

Diese Methode kann zum **objektiven Nachweis eines Pneumothorax herangezogen** werden und es ist auf diese Art auch möglich, die Grenzen eines abgesackten Hohlraumes auf das genaueste zu bestimmen. Man darf dann natürlich zur Registrierung der Wellen nicht Leuchtgas benutzen, sondern es genügt das freie Ende einer gewöhnlichen Probepunktionsnadel mit einer Schreibtrommel in Verbindung zu bringen. Perkutieren wir, nachdem die Nadel eingestochen ist, im Bereiche des Hohlraumes, so wird der Schreibhebel durch die Perkussion entstandene Druckdifferenz in Bewegung ge-

setzt. Sobald wir außer dem Bereiche des Hohlraumes perkutieren, wird der Schreibhebel unbewegt bleiben.

Haben wir auch durch jeden Perkussionsstoß eine sich an die Flamme kundgebende Welle erzeugen können, so wäre es nicht richtig, diese Wellenbewegung als die Fortpflanzung der tonerzeugenden Vibrationen anzusehen. Daß die Zuckungen nicht den Vibrationswellen entsprechen beweist das Bild der Flamme im rotierenden Spiegel, welches absolut nicht dem Vibrationswellenbild entsprochen hat. Die Zuckungen der Flamme können somit nur als Effekte des Perkussionsstoßes angesehen werden und ich werde noch weiter unten auf diese Wellen zu sprechen kommen.

Auf was ich hier hinweisen möchte ist, daß die Erschütterungswellen sich über beide Lungen verbreiten und diese somit nicht für die Erzeugung des akustischen Perkussionsphänomens in Betracht kommen.

Bei der direkten Bestimmung der akustischen Wirkungssphäre lassen uns die exakten physikalischen Experimente im Stich und wir sind darauf angewiesen, uns die Form und Tiefe der Wirkungssphäre auf Grund der Erfahrung und physikalischen Regel zu konstruieren.

Wie ich schon am Anfang dieser Abhandlung hervorgehoben habe, entsteht der Schall nach meinem Dafürhalten weder durch die Erschütterung der Thoraxwand, noch in der Tiefe in den Organen, sondern lediglich im Plessimeter und dieser Ton wird durch Resonnanz verstärkt. Die Resonanz ist nur dann möglich, wenn sich die stehenden Schwingungen des Plessimeters nach der Tiefe fortpflanzen können.

Wir wissen, daß Schallwellen von einem massiven Körper nur schwer auf die Luft oder auf Flüssigkeit übergehen. So hören wir eine freigehaltene Stimmgabel selbst bei festem Anschlagen kaum. Um den Ton eines vibrierenden Körpers zu verstärken müssen wir die stehenden Schwingungen des tonerzeugenden Körpers auf einem anderen schwingungsfähigen d. h. resonanzfähigen Körper übertragen. Je nach der Größe der Oberfläche des Körpers, welcher die Schwingungen angenommen hat, wird der Ton an Stärke zunehmen. So können wir den Ton der Stimmgabel dadurch verstärken, daß wir sie auf einen Kasten aufsetzen. Die Schwingungen der Stimmgabel übergehen durch die direkte Bewegung auf das Holz und weil jetzt die Oberfläche der stehenden Schallschwingungen größer geworden ist, so wird eine größere Luftmasse in Bewegung gesetzt und somit der Ton verstärkt. Am stärksten sind die Vibra-

tionen des Resonnanzkastens dort, wo die Stimmgabel aufgesetzt wird und sie nehmen an Amplitude mit der Entfernung proportional ab. So wie bei der Stimmgabel haben wir es auch beim Plessimeter mit stehenden Wellen zu tun, in dem aber jede Wellenbewegung, sobald sie an die Grenze zweier ungleich dichten Medien gelangt, teilweise reflektiert wird und weil eben bei der Perkussion der Lungen die Wellenbewegungen ununterbrochen ungleich dichte Medien passieren müssen, so werden sich diese nicht in das Unendliche fortpflanzen können, sondern sie werden je nach der Stärke der Mutterwelle verschieden tief abgegrenzt sein. Für die Tiefenwirkung der stehenden Plessimeterwellen kommen noch andere Momente in Betracht, welche so verschieden sind, daß durch rein physikalisch-theoretische Überlegung die Frage nicht gelöst werden kann.

Es ist nicht nur die Form des Plessimeters, sondern auch die Kraft des Perkussionsschlages und ganz besonders das perkutierte Gewebe, welches bestimmend auf die Form und Ausbreitung der Wirkungssphäre einwirken wird. Über die Form (Kugel, Kegel, Zylinder etc.) der Wirkungssphäre können die Meinungen verschieden sein, da ein exakter Nachweis mit den zu Gebote stehenden Methoden nicht zu erbringen ist, sicher aber ist, daß je nach der Größe der Plessimeteroberfläche bei gleichen Bedingungen die Wirkungssphäre an Größe in geradem — und an Tiefe im umgekehrten Verhältnisse zunehmen wird. Die Form muß somit bei breit aufgelegtem Finger eine seichtere und breitere sein, als bei meiner Fingerhaltung. Nehmen wir auf Grund der Untersuchungen der Gebrüder Weber an, daß bei meiner Fingerhaltung die Form der Wirkungssphäre eine kegelförmige ist, so wird die Form der Wirkungssphäre bei breit aufgelegtem Finger etwa einem Halboval entsprechen.

Um bei der Perkussion die Resonanz hervorzurufen, wird es eine Grundbedingung sein, die Schwingungen des Plessimeters auf die Organe und auf die in denselben eingeschlossene Luft zu übertragen.

Um dies zu bewerkstelligen, ist es nötig, den Plessimeter direkt mit dem Körper in Berührung zu bringen. Die Haut, das Binde-, Fett- und Muskelgewebe kann vermöge ihrer Beschaffenheit den Vibrationen nicht folgen. Sie werden vielmehr die Schwingungen verhindern, und es entsteht der gedämpfte und verkürzte Schall. Aber auch in diesem Gewebe wird die Wirkungssphäre, wenn auch nicht in ihrer Größe, doch in ihrer Form der im lufthaltigen Gewebe entstehenden Wirkungssphäre ähnlich sein. Die Einwirkung

wird die größte Tiefe in der Verlängerung der Achse des Anschlages erreichen. Bei entsprechend starkem Anschlag werden diese Wellen mäßig dicke Weichteilchenschichten durchdringen und eventuell lufthaltiges elastisches Gewebe zum Mittönen bringen. Je dünner die Weichteilschicht ist, um so größerer Anteil der Wellen wird durchdringen. Wir können die Dicke der Weichteile durch das verschieden starke Auflegen des Plessimeters wesentlich beeinflussen. Durch das starke Aufdrücken werden die Weichteile komprimiert und so einerseits dadurch, daß die schlecht schwingende Schicht dünner geworden ist, andererseits, daß durch die Kompression ein massiveres Medium geschaffen worden ist, werden die Bedingungen für das Durchdringen der Wellen günstiger. Der bei aufgedrücktem Plessimeter entstehende Schall ist auch erfahrungsgemäß lauter als derjenige, welcher bei leicht aufgelegtem Finger entsteht, und darum hat Sahli recht, wenn er behauptet, daß das Aufdrücken des Plessimeters der Perkussion den Charakter einer starken Perkussion verleiht. Der gleiche Effekt kann durch festes Aufdrücken und leises Anschlagen oder durch schwaches Auflegen des Plessimeters und starken Schlag hervorgerufen werden.

Der schwächste Perkussionsschall, wie er bei der Schwellenwärtsperkussion beansprucht wird, wird bei oberflächlich angelegtem und schwach angeschlagenem Plessimeter entstehen. Die Abstufungen des Perkussionsschalles von dem stärksten bis zu dem schwächsten sind mit meiner punktförmigen Perkussionsart besser auszuführen, als mit dem breiten oder langen Plessimeter, weil es doch leichter gelingt, ein Terrain von der Größe einer Fingerbeere, als das eines Plessimeters zu komprimieren oder oberflächlich zu berühren.

Die Abhängigkeit der Plessimeterschwingungen und somit des Perkussionsschalles von der Kraft des Anschlages braucht nicht näher erörtert zu werden. Mit der Kraft des Ausschlages wächst die Schwingungsamplitude und die Durchdringungsfähigkeit der Plessimeterwellen und die Größe der Wirkungssphäre. Man suchte schon lange für die Anschlagskraft ein einheitliches Maß anzugeben, doch halte ich diese Bestrebung für zwecklos, denn sie muß nicht nur individuell, sondern auch, je nach der Beschaffenheit der Organe und des Plessimeters etc., angepaßt werden.

In neuester Zeit hat Geigel ein Verfahren angegeben, mittels welchem man die Perkussionskraft messen kann. Er fand, daß die Kraft, mit welcher er im allgemeinen auf seine mit der Volarfläche aufgelegten Finger perkutiert, 22000 Erg. beträgt. Auf mein Ersuchen hatte Herr Professor Geigel die große Liebenswürdigkeit

die Kraftwirkung des Perkussionsschlages bei meiner Fingerhaltung zu prüfen, wobei er 20000 Erg. fand. „Die gefundene Differenz" — schrieb mir Herr Prof. Geigel — „liegt innerhalb der Fehlergrenze."

Nun ist es sicher, daß dieselbe Kraft, wenn sie auf eine kleine Oberfläche einwirkt, relativ größer ist, als wenn sie sich auf eine große Oberfläche verteilt. Ich muß daher annehmen, daß die Wirkung bei gleicher Kraft mit meiner Fingerhaltung eine tiefere und umschriebenere sein wird, als bei der Perkussion mit aufgelegtem Finger oder Plessimeter.

Für die richtige Kraft des Anschlages kann als praktisches Maß die oben angeführte Methode verwendet werden. Wollen wir aber in der Tiefe oder eine Organgrenze perkutieren, so müssen wir stets das Maß für die betreffende Stelle und dem gewünschten Zweck entsprechend aussuchen. In der Fähigkeit, daß richtige Maß zu treffen, liegt der individuelle Unterschied zwischen den Untersuchern. Instinktmäßig wird 3—4 mal an derselben Stelle geklopft. Beachten wir diese Schläge, so finden wir, daß diese von den geübten Untersuchern durchaus nicht gleichmäßig ausgeführt werden. Es ist ein Crescendo oder Decrescendo wahrzunehmen, indem unbewußt für die betreffende Stelle die betreffende Kraft gesucht wird. Es ist Übungssache, diese rasch zu finden, und es sind Meister, die das Richtige auf den ersten Schlag treffen, aber selbst diese werden sehr oft genötigt sein, mehrmals zu perkutieren, wo es sich um die Feststellung abnormaler Grenzen oder tief liegender Dämpfungen handelt.

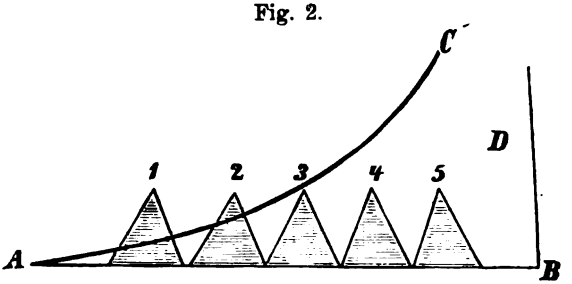
Da die Tiefen- und Oberflächenwirkung von so vielen Bedingungen abhängt, ist es unmöglich, für die anzuwendende Perkussionskraft ein einheitliches Maß anzugeben. Als Regel ist für die richtige Perkussionskraft zu fordern, daß nie mehr Kraft angewendet werden soll, als es nötig ist, um die Tiefe zu erlangen, wo die Veränderung sitzt. Die starke Perkussion ist stets überflüssig. Man muß damit im klaren sein, daß, je stärker der Schlag ist, um so größerer Teil des Organs wird in Mitschwingung versetzt, wodurch Ungenauigkeiten entstehen. In den meisten Fällen werden wir mit der mittelstarken Perkussion auskommen. Bei mageren Individuen und bei der Bestimmung oberflächlicher Dämpfungen wird die leise Perkussion genügen.

Für die Schwellenwertperkussion hat Ewald[1]) schon im Jahre

1) Da Ewald die Priorität die Schwellenwertperkussion entdeckt und an-

1875 die Forderung aufgestellt, so leise zu perkutieren, daß über den Lungen der Schall noch eben hörbar ist, damit dieser Schall von einem nicht lufthaltigen Organ bis zum Verschwinden abgedämpft werden soll. Die absolut genaue Befolgung dieser Forderung würde gerade so zu Ungenauigkeiten führen, wie das stärkere Beklopfen. Um das zu beweisen, soll in Fig. 2 A u. B die Thoraxwand darstellen, A u. C den nicht wandständigen Teil der Leber oder des Herzens. Perkutieren wir von dem lufthaltigen Organ aus gegen das dämpfende Organ so leise, daß die Wirkungssphäre eine sehr oberflächliche ist, so wird erst Schalländerung in unserem

Fig. 2.



Zeichenbeispiel bei 2 resp. 1 auftreten, d. h. wenn die Wirkungssphäre in das dämpfende Organ hineinfällt. Solange die Wirkungssphäre nur in die Lunge reicht, wird, wie aus der Zeichnung hervorgeht, der Schall unverändert fortbestehen müssen. Das allzu schwache Beklopfen kann somit zu Ungenauigkeiten der Grenzbestimmungen führen, da, wie wir aus dem Beispiel sehen können, die Wirkungssphäre 3 und 4, trotzdem sie innerhalb der dämpfenden Grenze liegen, noch ungedämpften Schall geben. In der Tat kann man

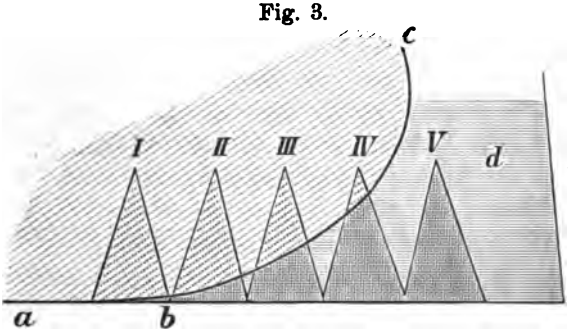
---

gewendet zu haben, nicht in vollem Maße zuerkannt wird, sei hier darauf hingewiesen, daß Ewald im Jahre 1875 in die Charité-Annalen Jahrgang 2 p. 195 die physikalische und physiologische Begründung, sowie die Art der Anwendung und den Namen „Schwellenwertperkussion" genau so wie wir sie heute kennen, per longum at latum angegegeben hat. A. Weil hat die Schwellenwertperkussion in seinem Handbuch der Perkussion (1877 Heidelberg) empfohlen. In Hermann Vierordt's physikalisch-physiologischen Untersuchungen über „Die Schall- und Tonstärke und das Schallleistungsvermögen der Körper" (1885) sind die physikalischen physiologischen Grundlagen der Schwellenwertperkussion ausführlich beschrieben. Nach einer Mitteilung des Herrn Dr. Siegfried Rosenberg (Berlin) hat Waldenburg im Jahre 1880 die Schwellenwertperkussion des Herzens stets angewendet und als die beste Methode in seinen Kursen gelehrt. Es wäre daher ungerecht, wenn wir Ewald die Priorität nicht zuerkennen möchten. Der Verdienst Goldscheiders ist, die Schwellenwertperkussion wieder empfohlen und sie aus dem „Orkus der Literatur" hervorgeholt zu haben.

diese Fehlbestimmungen der Grenzen mit der übermäßig leisen Perkussion in Fällen beobachten, wo die Herz- oder Leberdämpfung von einer dickeren Lungenschicht überlagert wird.

Es ist selbstverständlich, daß bei kleinen Wirkungssphären viel feinere Schalldifferenzen wahrgenommen werden können, als bei den großen, und daß der entstehende Schall von viel kleineren Veränderungen beeinflußt wird bei einer kegelförmigen, als bei einer größeren ovalen Wirkungssphäre. Es gilt auch hier das für die Sinneswahrnehmungen allgemein gültige Gesetz, nach welchem die relative Zunahme eines Reizes stets die gleiche sein muß, um wahrgenommen werden zu können. Es gibt sicherlich ein Minimum für die Größe der Änderung, mit welcher sich die Wirkungssphäre ändern muß, um den entstandenen Schall merklich zu beeinflussen. Nehmen wir an, es müßte der Xte Teil der Wirkungssphäre A abgedämpft werden, um wahrgenommen zu werden, also um $\frac{A}{X}$ abnehmen, dann wird eine $^1/_2$ mal so große Wirkungssphäre um $\frac{^1/_2\,A}{X}$, $^1/_4$ mal so große $\frac{^1/_4\,A}{X}$, eine doppelt so große um $\frac{2\,A}{X}$ abgedämpft werden müssen, damit merkliche Veränderungen auftreten.

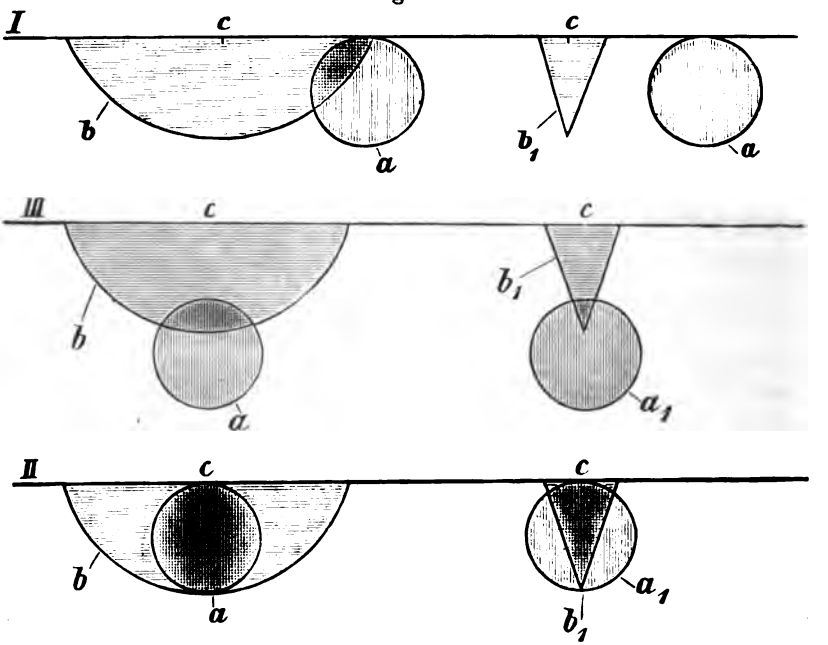
Fig. 3.



Wir sehen aus dieser einfachen Überlegung, daß proportional der Größe der Wirkungssphäre die wahrnehmbaren Veränderungen an Größe zunehmen müssen. Es soll bei gleich großen Wirkungssphären (Fig. 3) I, II, III, IV, V bei sagittaler Richtung das Herz a c perkutiert werden. Ist a b der wandständige, b c der von der Lunge d überragte Teil des Herzens und a f die Körperoberfläche, so wird I vollkommen gedämpften, II, III und IV im Verhältnis des resonierenden Lungenanteiles lauter und heller aber gedämpften und V einen reinen Lungenschall geben. Die Intensität der Schalländerung hängt davon ab, ob die ganze Wirkungssphäre im Be-

reiche des dämpfenden Organs liegt oder nur ein Teil desselben. Je nach der Größe des abgedämpften Teiles bekommen wir die Reihe von dem absolut gedämpften Schenkelschall bis zum hellen Lungenschall. Daß dem so ist, können wir beobachten, wenn wir bei gleich starker Perkussion von der absoluten Herzdämpfung aus gegen den Lungen perkutieren. Wir erhalten dabei alle Nuancen vom dumpfen bis zum hellen Schall. Das ist dadurch zu erklären, daß der Lungenteil, welcher das Herz überlagert, keilförmig ist und mit fortschreitender Entfernung von der absoluten Dämpfung a immer ein größerer Teil der Wirkungssphäre in die Lunge fällt, bis endlich bei V die ganze Wirkungssphäre im Bereiche des lufthaltigen Gewebes fällt.

Fig. 4.



Um die Differenzen der Genauigkeit bei verschiedenen großen Wirkungssphären darzustellen, soll in Fig. 4 a das dämpfende Organ, b die große und b' die kleine Wirkungssphäre darstellen. In I ist in b bereits eine Dämpfung bei einer Entfernung der Organgrenze von der Perkussionsstelle c aufgetreten, wo b' noch unbeeinflußt blieb. In II liegt a direkt unter c. Ist a so klein, daß er von der Wirkungssphäre b überragt wird, so tritt keine absolute Dämpfung ein, indem noch ein großer Teil von b den Schall ver-

stärken kann. Bei b' hingegen, wo die ganze Wirkungssphäre in a fällt, wird absolute Dämpfung sein. In III liegt a in einer gewissen Tiefe unter c, in diesem Falle wird die Dämpfung in b' ebenfalls deutlicher auftreten als in b, indem die relative Abnahme der Wirkungssphäre b' größer ist als in b.

Es ist aus diesen 3 Fällen ohne weiteres ersichtlich, daß die Genauigkeit der Grenzbestimmung von der Größe und Tiefe der Wirkungssphäre abhängig ist. Ein weiteres wichtiges Moment für die richtige Grenzbestimmung ist die Richtung des Schlages. Ich möchte hierbei hervorheben, daß bei der Perkussion nicht allein die Gehörswahrnehmungen es sind, die wir verwerten, sondern auch die sensiblen Wahrnehmungen, welche durch die Reflexion der Schallstrahlen erweckt werden. Es ist darum wichtig, die physikalischen Gesetze anzuführen bezüglich der Verbreitung und Reflexion der Schallstrahlen. Die direkten und reflektierten Schallstrahlen liegen in der Ebene, in welcher sie erweckt wurden. Die reflektierten Schallstrahlen werden in demselben Winkel und Ebene zurückgeworfen, in welchem sie eingefallen sind. Aus diesen Gesetzen können wir die Regel für die Schlagrichtung ableiten.

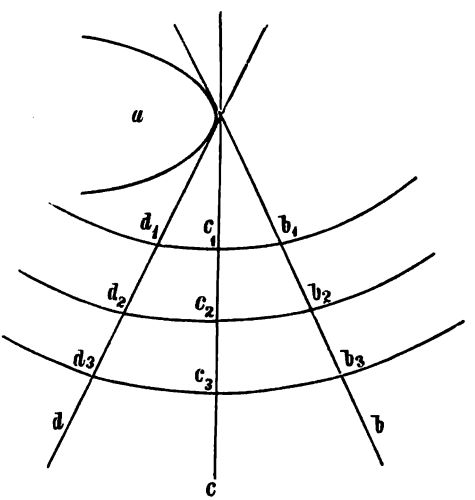
Es ist von den meisten Autoren und zuletzt von Goldscheider besonders hervorgehoben worden, daß die Richtung des Perkussionsschlages sagittal sei. Wenn auch diese Bedingung für gewisse Organe in vielen Fällen besteht, so darf sie keinesfalls so, wie es Goldscheider getan hat, verallgemeinert werden. In gewissen Fällen kann die sagittale Perkussion ganz falsche Resultate geben, außerdem wird es sehr oft unmöglich sein, die sagittale Perkussion auszuführen. So wird bei einem Pectus carinatum die sagittale Perkussion fehlerhafte Herzgrenzen liefern. Bei einer Hypertrophie der linken Kammer oder Verschiebung des Herzens nach links, wo die Herzspitze gar nicht so selten in der Axillaris oder noch darüber sitzt, kann von einer sagittalen Perkussion überhaupt keine Rede sein. Genau so unmöglich ist die Milz oder seitliche Leberdämpfung sagittal zu perkutieren.

Die Grenzbestimmung hat den Zweck, die wahren Größenumrisse des Organs auf die Körperoberfläche zu projizieren. Um dies für alle Fälle und möglichst genau auszuführen, möchte ich als Regel angeben, stets im senkrechten Tangenten des zu projizierenden Organdurchmessers zu perkutieren.

Es ist unbedingt notwendig, die senkrechte Richtung bei der Perkussion einzuhalten. Sobald der Perkussionsstrahl einen Winkel mit der senkrechten Ebene bildet, wird die Projektion entweder

kleiner oder größer sein als die richtige Organgrenze. Dieser Fehler wächst mit der Tiefe des auszuperkutierenden Randes. Ist a (Fig. 5) das zu bestimmende Organ, so wird bei der Perkussionsrichtung b die Grenze des Organs auf die verschieden hoch darüber liegende Körperoberfläche 1, 2, 3 von der richtigen Grenze c nach außen, also größer projiziert werden, wohingegen bei der Strahlenrichtung d die Grenze nach innen von c fällt und somit eine kleinere Projektion gibt. Wir können auch an der Zeichnung sehen, wie die Distanz c' b', c^2 b^2, c^3 c^3 resp. c' d', c^2 d^2, c^3 d^3 mit der Entfernung des Organs von der Körperoberfläche wächst. Da die Reflexion der Schallstrahlen hauptsächlich von den luftleeren Organen erfolgt, so wird diese bei falscher Richtung auch nicht durch das Resistenzgefühl wahrgenommen werden, denn es werden sich laut der physikalischen Regel die in der Richtung d erweckten Strahlen in der Richtung b reflektieren. Die senkrecht einfallenden Strahlen hingegen reflektieren sich in derselben Ebene und können durch das Gefühl wahrgenommen werden.

Fig. 5.



Da sich jeder Ton unabhängig von seiner Höhe, Intensität und Timbre im gleichen Medium mit gleicher Geschwindigkeit verbreitet, so wird auch der Perkussionsschall dieser physikalischen Regel unterworfen sein. So selbstverständlich diese Tatsache ist, wurden dennoch die schalleitenden Wellen mit den schallerzeugenden Wellen identifiziert. Auf dem letzten Kongreß für innere Medizin hat Goldscheider[1]) folgendes ausgeführt:

„Ich halte auch nach wie vor an meiner schon in meiner ersten Arbeit ausgesprochenen Ansicht fest, daß der bei der leisesten Perkussion der Lungen entstehende Schall bereits der Ausdruck[2]) der Schwingungen des zur Verfügung stehenden Luftkubus ist,

1) Vgl. Verhandl. d. XXIV. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1907.
2) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

oder mit anderen Worten: daß auch bei einer sehr leisen Perkussion der Schall sich durch die ganze Tiefe der Lunge fortpflanzt. Ich möchte ihnen dafür einige Beweise geben. Wenn Sie einen Menschen mit dem Rücken fest gegen eine Holztür pressen und die Brust sehr leise perkutieren, so hören Sie das Mitklingen der Tür, einen allerdings sehr leisen, aber deutlich hörbaren tiefen Ton, ein Zeichen, daß hier durch die leise Perkussion die Schwingungen jedenfalls bis zur Rückwand des Thorax geleitet werden."

Dieses Experiment ist richtig, nur beweist es nicht, was der Autor beweisen will, nämlich daß es die schallerzeugenden Schwingungen sind, welche sich durch den Thorax fortpflanzen. Es könnte dieses Phänomen ja auch von den sich verbreitenden Schallwellen hervorgerufen werden. Genau so wie die Schwingungen massiver Körper Schallwellen in der Luft erzeugen, können auch Schallwellen, wenn sie auf einem vibrationsfähigen Körper auffallen, denselben in tonerzeugende Schwingungen versetzen. So z. B. wenn wir mit einer Trompete auf eine Fensterscheibe blasen, wird diese in hörbare Schwingungen versetzt. Das Fensterklirren und die zwischen Trompete und Fenster befindliche Luft hat mit den Trompetenton erzeugenden Vibrationen aber nichts zu tun. Es ist aber auch gar nicht durch dieses Experiment erwiesen, daß die durch die Lunge hindurchgegangenen Wellen die Tür zum Mitschwingen gebracht haben, es scheint vielmehr, daß die durch das Anpressen angespannten Rippen ihre Vibrationen der Holztür mitteilen. Würde das Goldscheider'sche Experiment in seinem Sinne zu erklären sein, dann müßte bei der Bauchperkussion dasselbe Phänomen bestehen. Dem ist aber nicht so. Denn wenn wir einem Menschen den Bauch an die Tür pressen, ohne daß er mit dem Beckenknochen oder mit den Rippen mit der Tür in Berührung kommt, und dann leise perkutieren, so bleibt der Perkussionsschall unverändert. Wir erhalten im Goldscheider'schen Experiment den Türton auch dann, wenn wir nur den oberen Thoraxteil an die Tür pressen und unten perkutieren, nur müssen wir dann, weil die Rippen nicht so gespannt sind, etwas stärker perkutieren. Das würde nach Goldscheider auch so zu deuten sein, daß der entstehende Schall der Ausdruck des Mitschwingens der ganzen Lunge ist.

Sollte die Goldscheider'sche Auffassung richtig sein, so möchte eine topographische Perkussion oder perkussorische Lokalisation unmöglich sein. Was für einen Zweck hätte dann der Plessimeter, Finger oder Griffel?

Sicher ist bei der Perkussion nur die Erfahrung, und wenn Experimente zu anderen Ergebnissen führen, als es uns die Erfahrung gelehrt hat, so ist das Experiment entweder an sich falsch, oder die Deutung ist nicht richtig. Es ist eine durch die tägliche Erfahrung erhärtete Tatsache, daß wir Veränderungen, die eine gewisse Tiefe nicht übersteigen und eine gewisse Größe besitzen, durch die Perkussion lokalisieren können. Diese unbestreitbare Tatsache schließt es aus, daß die Lunge in dem Maße, wie das von Goldscheider angegeben wird, in schallerzeugende Schwingungen versetzt wird.

Die bei der Perkussion des Thorax entstehenden Erschütterungswellen sind vielfach für das Zustandekommen des Perkussionsschalles verantwortlich gemacht worden. Mein angeführter Leichenversuch hat ergeben, daß in der Tat die Erschütterungswellen durch die ganzen Lungen, ja sogar durch beide Lungen fast gleichzeitig sich fortpflanzen. Das kann uns aber bei näherer Überlegung nicht wundernehmen. Nehmen wir ein Kautschukröhrensystem, welches vielfach in der Art des Bronchialbaumes verzweigt ist und jedes Ende der Verzweigung durch einen Ballon abgeschlossen ist, dann werden wir bei der allerleisesten Berührung eines beliebigen Ballons den Schreibhebel, welcher sich ebenfalls auf irgend einem Ballon befestigt befindet, Bewegungen ausführen sehen. Ist das eine Ende mit einem Flammenregistrierapparat verbunden, so wird die Flamme zucken. Nun aber sind beide Lungen als ein mit Luft gefülltes Röhrensystem aufzufassen und demzufolge werden sich die auf einer Stelle eingewirkten Stöße in beiden Lungen gleichzeitig fortpflanzen. Jeder Stoß bewirkt durch momentane Druckänderung eine sich sehr rasch fortpflanzende Welle. Dieser Auffassung entspricht, daß ich bei meinem Leichenexperiment die Zuckungen der Flamme viel deutlicher hervorrufen konnte, bei komprimierter Luftröhre, also bei geschlossenem Luftsack, als bei offener Luftröhre. Wir sehen dasselbe bei dem von Moritz[1]) angegebenen Versuch, wobei er die Lunge durch geschlagene Gelatine nachzuahmen suchte. Er führt darüber folgendes aus: Wenn man sich einen Apparat konstruiert, der sehr empfindlich gegen Erschütterungen ist — das ist sehr leicht — man nimmt einen ganz feinen Gummiball, den man durch einen Gummischlauch mit einer kleinen Gasflamme in Verbindung setzt. Dieses kleine Instrument ist ungemein empfindlich gegen jede Berührung — wenn man dann

1) Verh. des XXIV. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1907.

eine 1 m lange Glasröhre nimmt von sehr großem Kaliber, sie mit diesem Gelatineschaum füllt und an ihrem Ende diesen kleinen Apparat anbringt, so kann man gar nicht so leise an die Oberfläche dieser langen porösen Schicht klopfen, daß nicht die Flamme unten zuckt und zwar läßt sich bestimmt sagen, daß es nicht etwa eine Fortsetzung der Erschütterung durch die Wand des Glases ist, sondern daß die Erschütterung durch die ganze poröse Masse hindurchgeht. Dasselbe läßt sich auch für die Lungen selbst leicht nachweisen. Wenn man zwischen zwei Lungenlappen den kleinen Registrierapparat bringt, dann die Lungen ganz in Gips einbettet, nur ein Fenster offen läßt, und so leise man es nur vermag, an diesem Fenster die Lunge perkutiert, so zuckt die Flamme, obwohl der Aufnahmeapparat für die Perkussionserschütterung am anderen Ende sich befindet."

Es handelt sich bei diesem Versuch sowie bei meinem Leichenversuch um Druckdifferenzen, welche durch das Anschlagen im ganzen abgeschlossenen System sich durch eine sehr rasche Wellenbewegung fortpflanzt. Diese Wellen können aber unmöglich den Ton erzeugen, ja sogar nicht einmal beeinflussen. Sieht man sich einer durch derartige Stöße und Zuckungen versetzte Flamme im rotierenden Spiegel an, so sieht man, daß das Spiegelbild absolut nicht eine durch Schall in Zuckungen versetzte Flammenzuckung entspricht. Um einen Schall zu erzeugen, sind zum mindesten 16 Schwingungen des tonerzeugenden Körpers pro Sekunde nötig und dies zeigt die Flamme nicht an. Wie sollten auch die direkten angeschlagenen Weichteile 16 Schwingungen pro Sekunde ausführen können. Dazu ist das Gewebe einerseits zu wenig gespannt, andererseits zu sehr von Flüssigkeit durchtränkt.

Daß auch die durch den einfachen Stoß erweckte Erschütterung der Organe es nicht ist, welche den Ton erzeugt, beweist, daß weder die freigelegte Lunge noch die lufthaltigen Därme bei dem direkten Anschlagen einen Schall geben. Die Vibrationswellen müssen schon aus rein physikalischen Gründen von den Stoßwellen getrennt werden, weil die einen doch stehende und die anderen fortschreitende Wellen sind.

Dennoch sind die Erschütterungswellen bei der Perkussion von eminenter Wichtigkeit, weil sie es sind, welche für die sensible Empfindung im wesentlichen in Betracht kommen. Durch die Moritz'schen Versuche, sowie durch meinen Leichenversuch ist es gezeigt worden, daß die Erschütterungswellen sich in der Stoßrichtung am ausgiebigsten fortpflanzen, indem die Zuckungen der

Flamme am größten dann waren, wenn der Stoß in der Achse der Gasröhrenleitung erfolgt ist. Ist dem so, dann werden die Wellen, wenn sie von einer Oberfläche reflektiert werden, am stärksten in der Anschlagsrichtung zu beobachten sein. Diese Erfahrung entspricht dem oben angeführten physikalischen Gesetz, welches sagt, daß die reflektierten Wellenstrahlen in derselben Ebene liegen als die direkten Strahlen und das Einfallslot.

Die reflektierten Wellen werden sowohl bei der akustischen als bei der sog. Tastperkussion für die Beobachtung herangezogen. B. Niemeyer äußert sich über die Notwendigkeit der Beobachtung der Gefühlswahrnehmungen folgendermaßen. „Die wesentliche Ausbeute des perkutorischen Anschlagens ist die akustische Wahrnehmung. Der Umstand, daß man instinktiv Abneigung gegen Instrumente hat, die die perkutierende Hand ersetzen sollen, beruht darauf, daß man hier mit der Perkussion noch eine Gefühlswahrnehmung verbindet, welche die Deutung der akustischen Wahrnehmung erheblich unterstützt, ihr gewissermaßen suplementär zur Hilfe kommt." Die sensible Wahrnehmung ist in der Tat bei der genauen Grenzbestimmung oder Lokalisation schwer zu vermissen. Wenn sich auch so durch den Hammer wie durch den Plessimeter die Reflexion der Wellen fühlen läßt, so ist die Wahrnehmung des Gefühls durch die Instrumente abgestumpft und es ist keine Frage, daß man mit der Finger-Fingerperkussion für das akustische Ergebnis die Kontrolle durch die sensible Wahrnehmung am besten hat. Bei der Ebstein'schen Tastperkussion werden ausschließlich die durch die Erschütterung erweckten und von den Organen zurückgeschlagenen Wellen beobachtet. Die Urteile über dieses Verfahren lauten sehr verschieden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß es bei genügender Übung mit dieser Methode gelingt, genau die Organgrenzen festzustellen und daß die Resultate bei entsprechender Übung nicht hinter den akustischen Perkussionsergebnissen stehen. Nach meiner Meinung sollte sich jeder Arzt auch in dieser Perkussionsart einüben, denn sie ist in vielen Fällen kaum zu entbehren. Wir sind doch oft gezwungen, bei lärmender Umgebung Untersuchungen vorzunehmen und es gibt viele Ärzte, bei welchen die Sensibilität viel empfindlicher ist als der Gehörsinn. Daß die Tastperkussion trotz ihren Vorteilen, den sie bietet, doch so wenig verbreitet ist, mag ihren Grund darin finden, daß ihre Aneignung schwieriger ist als die der akustischen Perkussion. Bei jeder Untersuchung, ob Inspektion, Palpation oder Auskultation ist die Hauptbedingung, daß wir auf die in Ansprnch genommene Sinnes-

wahrnehmung unsere Aufmerksamkeit konzentrieren. Bei der Tastperkussion hat der Name indirekt das Erlernen der Methode erschwert. Unter Tasten verstehen wir die Sinneswahrnehmung in der Haut. Der Unkundige wird daher seine Aufmerksamkeit nur auf die bei der Perkussion in seinen Fingerbeeren entstehenden Empfindungen konzentrieren. In seinem neu erschienenen Lehrbuch über die ärztlichen Untersuchungen (l. c.) macht Ebstein darauf aufmerksam, daß es nicht allein auf dem Tastsinn, sondern auch auf dem Drucksinn bei seiner Perkussion ankommt. Ich glaube, daß es noch auf mehr ankommt und daß dabei die Muskel, Sehnen-, Gelenksperiost etc. mit einem Wort, die ganze Tiefen-Sensibilität (Batyästhesie) des stoßenden Armes die Hauptrolle spielt. Wir wissen, daß diese Empfindungen um vieles empfindlicher sind als die Tastempfindung. Um dieses Gefühl besser wahrnehmen zu können halte ich für empfindlicher, wenn nicht direkt perkutiert wird, wobei die Finger nach dem Anschlag zurückgezogen werden, so wie dies von Ebstein empfohlen wird, sondern, daß wir die Batyästhesieperkussion so ausführen, daß wir bei aufgelegten Fingerspitzen durch entsprechende Bewegung der Hand die zu untersuchende Stelle zu erschüttern suchen. Ich verfahre dabei so, daß der III. und IV. Finger parallel mit der vermuteten Organgrenze aufgesetzt wird. Die Finger sind mäßig gebeugt, der Handrücken in schwache Extension und die Gelenke bis zum Schultergelenk in schlaffer Haltung, so daß der Arm gewissermaßen nur auf den Fingerspitzen ruht. Bei raschem Heben des Carpo-Radialgelenkes (ohne die Finger vom Platz zu heben) können Stöße ausgelöst werden, wobei sämtliche Gelenke des Armes mitbewegt werden und der Körperteil hinreichend erschüttert wird. Die direkten und reflektierten Wellen werden im ganzen Arm fühlbar sein und es wird auf diese Art möglich sein, ganz genaue Grenzbestimmungen auszuführen. Die von mir mit dieser Methode, die ich kurz Gefühlsperkussion nennen möchte, für die Herzgrenzen gewonnenen Resultate wurden durch Herrn Brugsch, Assistenten der Klinik, in dankenswerter Weise mittels der Orthodiagraphie kontrolliert und vollauf bestätigt.

Mit einigen Worten möchte ich noch zum Schluß auf die in letzter Zeit von Goldscheider wieder aufgeworfene Frage über den Plessimeter eingehen. Goldscheider empfiehlt die Griffelperkussion, wobei er sich eines runden gläsernen Stäbchens bedient, welches an einem Ende im stumpfen Winkel etwas gebogen und mit einem Gummiüberzug versehen ist. Der Glasstab wird schräg

aufgesetzt und leicht mit einem Finger beklopft. Er hebt bei der Empfehlung des Griffels 4 Eigenschaften desselben hervor, durch welchen er die Überlegenheit dieser Methode über den bisher üblichen Methoden beweisen will. 1. Die sehr kleine Perkussionsfläche gestattet eine scharfe Lokalisation und Abgrenzung. 2. Der infolge der Kleinheit der Perkussionsfläche schon abgeschwächte Schall kann dadurch, daß man sich mit dem anschlagenden Finger weiter vom Ende entfernt, leicht noch weiter vermindert werden. 3. Man vermag mit dem Griffelende besser in enge Interkostalräume einzudringen als mit dem Finger. 4. Man kann mittels der Griffelperkussion dem Schallstrahl eine gewisse Richtung geben.

Goldscheider sowie alle anderen, die bisher über ihre Erfahrungen mit der Schwellenwerkperkussion berichtet haben (De la Camp, Engels, Treupel, Curschmann und Schlayer etc.) haben sich meiner Fingerhaltung bedient, denn sie bietet alle Vorteile, die Goldscheider dem Griffel nachrühmt. Die Perkussionsfläche ist nicht größer als bei dem Griffel und bietet außerdem noch den Vorteil, daß man je nach Bedarf diese Fläche dadurch, daß man die Finger wechselt, verringern oder vergrößern kann. Man kann bei meiner Fingerhaltung den Schall dadurch abschwächen (wenn dieser Kunstgriff überhaupt notwendig ist), daß man auf dem distalen Ende des ersten Phalanx oder sogar auf den entsprechenden Metacarpalknochen klopft. Da die Perkussionsfläche bei dem Fingerplessimeter nicht größer ja sogar unter Umständen noch kleiner ist als bei dem Griffel, so ist das Eindringen in den Interkostalraum auch leicht auszuführen. Ob mittels des schräg aufgelegten und außerdem noch an einem Ende stumpfwinklig gebogenen Griffel die so nachdrücklichst geforderte sagittale Perkussion auszuführen ist, darüber fehlen Versuche. Die physikalische Überlegung scheint dem zu widersprechen. Bei den senkrecht aufgelegten Finger ist dagegen das richtige Eindringen der Strahlen gesichert. Wie wir also sehen, bietet die Griffelperkussion absolut keine Vorteile über die Fingerperkussion, sie besitzt hingegen Nachteile, welche bei meiner Fingerperkussion nicht bestehen.

Die Nachteile der Griffelperkussion sind, daß man wieder mit einem neuen Taschenin strument belastet wird, und das bei ihrer Anwendung die sensible Kontrolle des Perkussionsschalles fortfällt. Goldscheider selbst war es, der auf die ganz besondere Wichtigkeit der Tastempfindung bei der Schwellenwerkperkussion hingewiesen hat und ich kann es nicht verstehen, warum er darauf wegen seinen absolut keinen Vorteil bietenden Griffel verzichten will.

XIV.

Besprechungen.

1.

Ivar Bang, Methode der Zuckerbestimmung. Berlin 1908. Verlag von Julius Springer. Preis 50 Pf.

Die von Ivar Bang angegebene Methode der Zuckerbestimmung, die auf unserer Klinik schon seit längerer Zeit Gegenstand der Nachprüfung ist, verdient unseres Erachtens Aufmerksamkeit; denn sie scheint, soweit wir bisher sehen können, durchaus geeignet zu sein, dem Praktiker auch ohne Polarisationsapparat eine schnelle und annähernd, wenigstens für die Praxis genügend genaue Zuckerbestimmung zu ermöglichen. Speziell ist sie ohne Frage der Pavy'schen Titration, auch in der Modifikation von Sahli an Einfachheit und Bequemlichkeit überlegen.

Morawitz-Heidelberg.

2.

Carl Reitter, Die Indikationen für den Aderlaß mit nachfolgender Kochsalzinfusion in der Therapie der urämischen Störungen. Mit 2 Figuren im Text. Verlag von F. Deuticke. 1907. 86 S.

An der Hand des reichen Materials der v. Schrötter'schen Klinik bespricht Verf. die Erfolge der Venaesectio bei Urämie. Es rät stets dem Aderlaß eine große (1200 ccm) Kochsalzinfusion folgen zu lassen. Lebensrettend wirkt das Verfahren nicht selten bei der Urämie, die im Gefolge der akuten Nephritis eintritt. Bei chronischen Nephritiden ist, besonders wenn schwerere Komplikationen von seiten anderer Organe bestehen, von dieser Therapie weniger zu erwarten. Manche urämische Symptome (z. B. der Kopfschmerz) werden zuweilen durch Aderlaß und Kochsalzinfusion für längere Zeit günstig beeinflußt.

Morawitz-Heidelberg.

3.

C. S. Engel, Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes. 3. Auflage. Mit 49 Textfiguren und 2 Tafeln in Buntdruck. Verlag von A. Hirschwald. Berlin 1908. 170 S.

Es besteht heute gewiß kein Mangel an guten Lehrbüchern der Hämatologie. Wenn der Engel'sche Leitfaden neben vielen anderen Büchern ehrenvoll seinen Platz behauptet hat, so liegt das wohl daran,

daß der Autor es verstanden hat die wichtigsten Tatsachen der Hämatologie auf einen engen Raum zusammenzudrängen und dem Arzt und Studierenden eine schnelle Orientierung zu ermöglichen. Für den Hämatologen ist das Buch nicht bestimmt.

Ein Vorwort aus Ehrlich's Feder leitet die 3. Auflage ein. Die Auswahl des Stoffes ist gut getroffen, die Anordnung übersichtlich. Außer der Blutlehre im engeren Sinne gibt der Verf. zum Schluß noch einen kurzen Überblick über biologisch wichtige Eigenschaften des Blutserums und eine knappe Darstellung der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie.

Ref. findet, daß bei Erörterung der Abstammung der Erythrocyten die eigenen Anschauungen des Verf. etwas mehr in den Vordergrund gerückt sind, als es dem Zweck eines kurzen Leitfadens entspricht. Ferner hätte es sich vielleicht empfohlen mit einigen Worten auch auf das Knochenmark als Organ einzugehen. Der p. 138 genannte Vogelblutparasit heißt Halteridium (nicht Halterium). Bei der Ophthalmoreaktion wird Tuberkulin nicht in die vordere Augenkammer hineingebracht (p. 147). Das dürfte auch wohl nur ein Fehler des Ausdrucks sein.

Im ganzen entspricht der Leitfaden vollständig seinem Zweck, eine gute Einführung in das Studium des Blutes und seiner Erkrankungen zu bieten. Die Tafeln können sich zwar nicht mit denen der modernen Blutatlanten messen, sind aber deutlich. Ihr etwas schematischer Charakter ist vielleicht sogar für Anfänger von Vorteil.

Morawitz-Heidelberg.

XV.

Aus dem physiologischen Laboratorium in Cambridge.

Über die Ferricyanidmethode zur Blutgasbestimmung für klinische Zwecke.

Von

J. Barcroft und **P. Morawitz.**

Obgleich schon mehrere Jahre vergangen sind, seitdem Haldane und der eine von uns[1]) eine einfache Methode der Blutgasbestimmung angegeben haben, hat, soweit wir sehen können, weder in Deutschland noch in England die Klinik sich diese Methode in größerem Umfange dienstbar gemacht. Es ist das recht auffallend, wenn man bedenkt, wie groß die Schwierigkeiten waren, die zum Zweck der Blutgasbestimmung an Kranken früher von Kraus[2]) und anderen Autoren erfolgreich überwunden worden sind und wie einfach sich jetzt, mit Hilfe der Ferricyanidmethode, der Vorgang der Blutentnahme und der Gasanalyse gestaltet.

Auf die theoretischen Grundlagen der Ferricyanidmethode wollen wir hier nicht eingehen; wir beschränken uns auf die Arbeiten von Haldane[3]), Hüfner u. v. Zeynek[4]), Haldane u. Barcroft[1]) und Franz Müller[5]) zu verweisen. Aus diesen Untersuchungen und aus zahlreichen Analysen, die von Barcroft[6]) an Kaninchen-, Katzen- und Hundeblut ausgeführt worden sind, geht hervor, daß man durch Ferricyankalium aus vollständig lackfarbenem Blut die

1) Barcroft u. Haldane, Journ. of Physiol. 28 1902 p. 232.

2) Kraus, Die Ermüdung als ein Maß der Konstitution. Bibliotheca medica. VII 1897.

3) Haldane, Journal of Physiol. 22 p. 298 1898 u. 25 p. 295 1900.

4) Hüfner u. v. Zeynek, Arch. f. Anatom u. Physiol. Physiol. Abt. 1899 p. 460.

5) Franz Müller, Pflüger's Archiv Bd. 103 p. 541 1904.

6) Barcroft, Journal of Physiol. Bd. 27—33.

gesamte Menge des locker gebundenen Sauerstoffes in Freiheit setzen kann. Die für Sauerstoff gefundenen Werte bleiben etwas hinter den Werten der Luftpumpe zurück. Die Differenz ist auf den im Plasma fester gebundenen Sauerstoff zu beziehen, der durch Ferricyankalium nicht in Freiheit gesetzt wird.

Die Vorteile der Ferricyanidmethode vor den bisher üblichen gasanalytischen Methoden sind im wesentlichen nach zwei Richtungen hin zu suchen: Man kann erstens schon mit einer sehr geringen Blutmenge (1 ccm) Bestimmungen ausführen, deren Fehler bei einiger Übung nur 2 bis 3 % betragen, also für klinische Zwecke allen Anforderungen genügen dürften. 2 ccm Blut, die für eine Doppelbestimmung erforderlich sind, kann man wohl unbedenklich selbst schwer kranken oder stark anämischen Patienten entnehmen. Der zweite Vorteil der Ferricyanidmethode liegt darin, daß die langwierige, für den Ungeübten nicht leichte Analyse des Blutes mit der Quecksilberpumpe durch ein Verfahren ersetzt wird, das sehr einfach ist und schnell zum Ziele führt.

Vielfache Erfahrungen haben den einen von uns zu der Ansicht geführt, daß die von Barcroft und Haldane vor einigen Jahren gegebene Beschreibung der Technik doch mißverstanden werden kann und nicht genügend detailliert ist, als daß man allein danach exakte Blutgasanalysen machen kann. Wir nehmen daher Veranlassung hier etwas ausführlicher auf die Methodik einzugehen, was um so notwendiger ist, als in der Zwischenzeit sich mannigfache kleine Änderungen und Kunstgriffe in der Handhabung der Apparate als zweckmäßig erwiesen haben. Im Anschluß an diese Beschreibung mögen weiterhin einige Analysen unserer Bestimmungen an menschlichem Blute mitgeteilt werden. Haldane[1]) hat nämlich vor einiger Zeit mitgeteilt, daß es ihm nicht gelungen sei mit Hilfe der Ferricyanidmethode aus menschlichem Blut die gesamte Menge des locker gebundenen Sauerstoffs zu erhalten. Er warnt daher davor die Methode zu klinischen Zwecken heranzuziehen, bevor nicht durch weitere Untersuchungen ihre Brauchbarkeit auch für Menschenblut endgültig entschieden worden ist. Solche Untersuchungen sind unseres Wissens bisher nicht ausgeführt worden; es erscheint daher wünschenswert diese Lücke durch Vergleichung der Werte auszufüllen, die man aus menschlichem Blut durch die Blutgaspumpe und die Ferricyanidmethode erhält.

Es sind in den letzten Jahren mehrere Apparate zur Gas-

1) Haldane, Journal of Physiol. 25 p. 335.

analyse mit der Ferricyanidmethode angegeben worden. Speziell möchten wir den Apparat von Franz Müller erwähnen, mit dem man sehr genaue Analysen ausführen kann. Trotzdem dürfte wohl der Barcroft-Haldane'sche Apparat[1]) einige Vorteile bieten. Er ist nämlich bedeutend billiger und handlicher als die anderen Apparate und gestattet mit sehr geringen Blutmengen zu arbeiten (bis $^1/_2$ ccm). Auch kann man leicht zahlreiche Bestimmung zu gleicher Zeit ausführen, wenn man über mehrere Apparate verfügt, da die für die einzelne Bestimmung notwendigen Manipulationen sich sehr schnell ausführen lassen.

Auf die Beschreibung des Apparates selbst soll hier nicht näher eingegangen werden, da alles Notwendige schon in der Arbeit von Barcroft und Haldane gesagt worden ist. Kurz gesagt besteht er im wesentlichen aus einem auf einem Holzgestell montierten Wassermanometer, dessen Enden unten durch einen durchbohrten Gummistopfen in ein kleines Gefäß mit Wasser hineintauchen. Die Art der Montierung verdankt der eine von uns dem Rate Brodie's. Der Abschluß des kleinen Wassergefäßes nach unten wird durch einen kleinen Gummiballon bewirkt, der durch eine Schraube komprimiert werden kann. Eines der Manometerrohre kann oben durch einen Glashahn verschlossen werden. Kurz unterhalb des Glashahnes steht es mit einem im rechten Winkel sich ansetzenden Glasrohr in Verbindung, das nach einigen Centimetern wiederum rechtwinklig umgebogen ist und offen endet. An dieses Rohr wird mit Hilfe eines kurzen starken Gummischlauches das Entgasungsgefäß luftdicht befestigt und zwar so, daß die beiden Enden der Glasrohre des Entgasungsgefäßes und des Ansatzrohres sich berühren. Das Entgasungsgefäß selbst besteht aus einem ca. 30 ccm haltenden Glasgefäß nach Art der Wägegläschen mit eingeschliffenem Stopfen. Durch den Stopfen führt ein Glasrohr bis etwa in die Mitte des Entgasungsgefäßes hinein, wo es sich durch ein seitlich angebrachtes Loch öffnet. An dieses Glasrohr ist ein kleines, etwa 0,5 ccm haltendes Glasschälchen angeschmolzen, das also in der Mitte des Entgasungsgefäßes schwebt.

Der offene Schenkel des Manometers besitzt eine Millimetergraduierung, der zum Entgasungsgefäß führende ist ebenfalls graduiert. Die Graduierung dient nur dazu, den Rauminhalt des Rohres festzustellen, wovon später noch gesprochen werden soll und bei Beginn des Versuches einen Nullpunkt genau festzustellen.

Bevor der Blutgasapparat für eine Bestimmung benutzt werden kann, ist es notwendig ihn zu reinigen und luft- und wasserdicht abzuschließen. Zu dem Zweck wird der ganze Apparat von dem Holzgestell abgenommen und auseinander gelegt. Die beiden Manometerrohre werden mit Chromsäurelösung gereinigt. Man verfährt am besten so, daß man sie kurze Zeit in einer Mischung von Kaliumbichromat und verdünnter Schwefelsäure kocht. Die Rohre werden danach nicht getrocknet, sondern sofort mit Wasser ausgespült und sind dann gebrauchsfertig. Diese

1) Zu beziehen durch Pye u. Cie., Granta Works, Cambridge.

Reinigung der Rohre ist unbedingt notwendig. Wenn man sie verabsäumt, wird man die Beobachtung machen, daß der Flüssigkeitsmeniskus in beiden Rohren nicht gleich hoch steht, speziell beim Herauf- oder Herunterschrauben, und daß es leicht dazu kommt, daß Tropfen an der Wand des Rohres hängen bleiben, ev. sogar das Lumen ganz verschließen.

Weiterhin ist es notwendig, die Verbindung zwischen dem kleinen Gummiballon und dem Gefäß, in das die Manometerrohre tauchen, zu dichten. Es geschieht das einfach durch Bestreichen mit etwas angebrauntem Gasschlauch und festes Umlegen eines Bindfadens.

Ferner ist es erforderlich, bevor man den Apparat in Gebrauch nimmt, den Inhalt des einen, mit dem Entgasungsgefäß in Verbindung stehenden Manometerrohres zu bestimmen. Man eicht es am besten durch Füllen mit Quecksilber. Die in der früheren Arbeit von Barcroft und Haldane für diesen Zweck angegebene Methode hat sich als weniger zweckmäßig erwiesen. Die gefundene Zahl muß man sich ein für allemal merken, am besten wird sie irgendwo, etwa in den oberen Glashahn, eingeritzt. Ebenso ist eine Bestimmung des Rauminhaltes des Entgasungsgefäßes nötig. Sie wird so ausgeführt, daß man das Gefäß leer wiegt, geöffnet unter Wasser taucht, unter Wasser schließt und die Wägung wiederholt. Diese Bestimmung hat nur bis auf die erste Dezimale genau zu geschehen. Die für den Rauminhalt gefundene Zahl wird auf der Außenseite des Entgasungsgefäßes eingeätzt.

Nachdem der Apparat dann wieder zusammengesetzt und auf der Unterlage montiert ist, wird er mit Wasser gefüllt, am besten mit einer Spritzflasche von dem offenen Manometerrohr aus. Dabei hat man besonders darauf zu achten, daß keine Luftblasen in dem Gefäß unten zurückbleiben. Sind Luftblasen in den Manometerrohren selbst vorhanden, so kann man versuchen, sie entweder mit einer langen Pasteurschen Kapillarpipette abzusaugen oder sie durch Schwingen des Apparates im Halbkreise mit Hilfe der Zentrifugalkraft herauszubefördern. Sind alle Luftblasen entfernt, so wird der Apparat durch Absaugen von etwas Wasser auf das gewünschte Niveau eingestellt, am besten so, daß bei vollkommener Entspannung des kleinen Gummiballons am Boden des Glasgefäßes durch Aufdrehen der Schraube eine niedrige Flüssigkeitsäule in den Manometerrohren steht. Man kann dann die ganze Höhe der Rohre beim Versuch ausnutzen.

Der Apparat wird dann zum Gebrauch fertig gemacht, indem man den oberen Glashahn mit etwas Unguentum cereum oder einer ähnlichen Salbe von härterer Konsistenz dichtet und mit Hilfe des kurzen Gummischlauches an das rechtwinklig angeschmolzene Glasrohr des einen Rohres den Deckel des Entgasungsgefäßes mit dem anhängenden Schälchen befestigt, wie das oben beschrieben wurde.

Der innere obere Rand des Entgasungsgefäßes wird jetzt ebenfalls mit Fett bestrichen und aus einer Bürette 1,5 ccm Ammoniaklösung hineingefüllt.

Die Ammoniaklösung (4 ccm Ammoniak von 0,88 spez. Gew. auf 1 Liter Wasser) stellt man sich von vornherein in größerer Menge her und schützt sie vor der Luftkohlensäure, indem man sie aus einer Flasche durch einen Schlauch in die Bürette treten läßt. Die äußere Luft lassen

wir, einem Vorschlage von Franz Müller folgend, nur durch einen Natronkalkturm in die Flasche hineintreten.

Wegen der Gefahr der Kohlensäureabsorption aus der Zimmerluft hat man auch darauf zu achten, daß das mit Ammoniaklösung gefüllte Entgasungsgefäß nicht zu lange frei stehen bleibt, sondern möglichst bald mit Blut beschickt und an den Stopfen angesetzt wird. Es empfiehlt sich während des Offenstehens des Entgasungsgefäßes das Fenster zu öffnen, da die Außenluft weniger Kohlensäure enthält.

Nach Zusammensetzung des Apparates geschieht die Bestimmung in der Weise, wie es von Barcroft und Haldane ausführlich beschrieben worden ist. Daher mag auf jene Ausführungen verwiesen und hier nur einiges hervorgehoben werden.

Zur Ausführung exakter Blutgasanalysen sind mindestens zwei, besser drei Apparate erforderlich. Einer der Apparate wird mit 2,8 ccm Wasser gefüllt und dient als Thermobarometer, d. h. er gibt die Änderungen des Gasvolumens wieder, die durch Temperaturschwankungen des Wasserbades während der Dauer des Versuches bedingt sind. In das Wasserbad (man kann dazu einen großen Emailletopf wählen) tauchen die Entgasungsgefäße ein. Es ist darauf zu achten, daß sie vollständig mit Wasser bedeckt sind und daß durch häufiges Durchblasen von Luft die Temperatur in allen Schichten des Wassers möglichst gleichmäßig gehalten wird.

Es sei hier eingefügt, daß es sich empfiehlt mit den Bestimmungen erst zu beginnen, wenn zwischen der Temperatur des Wasserbades und der Lufttemperatur im Zimmer ein gewisser Ausgleich eingetreten ist. Sonst können die Temperaturänderungen des Wassers während der Dauer des Versuches recht erheblich sein und man bekommt beim Herausnehmen der Entgasungsgefäße aus dem Wasser, das man zum Zweck des Schüttelns 3—4 mal wiederholen muß, auch ohne Gasentwicklung erhebliche Änderungen des Manometerstandes, Änderungen, die sich im Wasser erst ziemlich langsam ausgleichen und den Versuch unnötig in die Länge ziehen. Selbstverständlich hat man mit dem Beginn des eigentlichen Versuches so lange zu warten bis Flüssigkeit und Gas im Entgasungsgefäß die Temperatur des Wasserbades angenommen haben, d. h. also bis sich der Manometerstand nicht mehr ändert oder nur im gleichen Sinne wie der des Thermobarometers.

Ausdrücklich muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß das Ferricyankalium erst dann mit dem Blute in Berührung kommen darf, wenn das Blut durch vorsichtiges Schütteln mit der Ammoniaklösung vollständig lackfarben gemacht worden ist, da nur aus gelöstem Hämoglobin der Sauerstoff in Freiheit gesetzt wird. Ferner muß noch erwähnt werden, daß man tüchtig und mehrfach (meist 3—4 mal) schütteln muß und zwar so lange, als sich noch eine Gasentwicklung nachweisen läßt. Zuweilen kommt es dabei vor, besonders wenn nur wenig Gas sich entwickelt hat, daß eine Veränderung des Wasserstandes im Manometer erst dann eintritt, wenn man durch leichte Kompression des kleinen Gummiballons die Flüssigkeit in den Manometerrohren etwas in die Höhe

treibt und wieder zurückschnellen läßt, die Röhre also etwas befeuchtet. Stets stelle man durch Drehen der Schraube nach jedem Schütteln das Manometer so ein, daß der Meniskus im geschlossenen Schenkel immer wieder an den Punkt zu stehen kommt, von dem man ausgegangen ist.

Endlich sei noch hervorgehoben, daß man beim Schütteln jede Berührung des Entgasungsgefäßes mit dem Finger zu vermeiden hat, man darf das Gefäß nur an seinem oberen Rande anfassen, da sonst sehr starke Vermehrungen des Gasvolumens durch Erwärmung resultieren.

Diese Bemerkungen über einige kleine Handgriffe, die zur Beherrschung der an sich sehr einfachen Methode notwendig sind, dürften als Ergänzung zu der von Barcroft und Haldane gegebenen Beschreibung genügen.

Zum Schluß möchten wir nochmals hervorheben, daß man bei Berechnung der Resultate nie die notwendigen Korrekturen außer acht läßt. Bei der Sauerstoffanalyse wird nämlich durch Schütteln mit Ammoniak die im Entgasungsgefäß und dem anschließenden Röhrensystem enthaltene Kohlensäure absorbiert, bei der sich an die Sauerstoffbestimmung anschließende Kohlensäureanalyse durch die Weinsäure aus der Ammoniaklösung Kohlensäure in Freiheit gesetzt. Man erhält also bei der Sauerstoffbestimmung zu kleine, bei der CO_2-Bestimmung zu große Werte. Daher ist es notwendig vor Beginn einer Untersuchungsreihe zwei Versuche in der Art anzustellen, daß man zunächst das Entgasungsgefäß nur mit Ammoniak beschickt und die Menge der absorbierten CO_2 bestimmt; das abgelesene Volumen muß dann bei Berechnung der Sauerstoffanalyse zum Resultat addiert werden und kann dann für die gleiche Ammoniaklösung, wenn sie in der oben beschriebenen Weise vor der Luftkohlensäure geschützt aufbewahrt wird, stets in Rechnung gesetzt werden. Der zweite Versuch ist in der Weise auszuführen, daß man in das Entgasungsgefäß wiederum nur Ammoniak hineinbringt, in das Schälchen Weinsäure und die Menge der durch Weinsäure aus dem Ammoniak frei werdenden Kohlensäure bestimmt. Diese Zahl ist vom Resultat der CO_2-Analysen in Abzug zu bringen.

Peinlichste Reinigung der Entgasungsgefäße und der Pipette, mit der man das Blut abmißt, ist natürlich absolut erforderlich. Man reinigt die Gefäße mit Wasser, Alkohol und Äther oder A.-C.-E.-Mischung (Alkohol, Chloroform, Äther) und entfernt sorgfältig das noch anhaftende Fett. Dann werden die Gefäße im Trockenschranke oder im Luftstrome getrocknet. In derselben Weise ist die zur Blutabmessung erforderliche Pipette zu reinigen.

Im folgenden seien kurz unsere Versuche an menschlichem Blut wiedergegeben. In einigen Fällen haben wir Kontrollbestimmungen mit der Blutgaspumpe ausgeführt, in anderen uns darauf beschränkt den für die maximale Sauerstoffbindung gefundenen Wert mit dem zu vergleichen, den man aus der Hämoglobinbestimmung nach Haldane[1]) berechnet. Wie Haldane schon hervorgehoben

1) Haldane, Journal of Physiol. 26 p. 501.

hat, findet man fast immer eine überraschend genaue Übereinstimmung; unsere Erfahrungen entsprechen dem vollständig. Ob das Haldane'sche Hämoglobinometer nicht auch für klinische Zwecke gewisse Vorzüge vor den anderen Apparaten dieser Art besitzt, soll Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

I. Versuch. Blut von Versuchsperson M. Durch Punktion aus der Armvene entnommen. $^1/_4$ Stunde mit Luft geschüttelt.

O_2-Bestimmung. (Die Volumina auf 0°, 760 mm. Druck und Trockenheit reduziert.)

21,1 % O_2 } Beob. B. 21,3 % O_2 } Beob. M.
21,2 % „ } 20,3 % „ }

Am nächsten Tage:

21,7 % O_2 }
21,0 % „ } Beob. M.

Hämoglobinbestimmuug nach Haldane;

114 } % Hb. (Beob. B.) 113,5 } % Hb. (Beob. M.)
115 } 114 }

Für 114 % Hb berechnet sich ein maximales Sauerstoffbindungsvermögen von 21,09 %, für 115 % Hb von 21,25 % O_2. Die Übereinstimmung ist also gut zu nennen, die geringere Übung des Beobachters M. kommt in den stärker differierenden Werten zum Ausdruck.

CO_2-Bestimmung (unmittelbar an die O_2-Analyse angeschlossen):

27,7 % CO_2 } Beob. B. 28,2 % CO_2 } Beob. M.
26,5 % „ } 27,1 % „ }

II. Versuch. Blut von derselben Versuchsperson in gleicher Weise mit O_2 gesättigt.

O_2-Bestimmung:

21,3 % O_2 } Beob. B. 21,9 % O_2 } Beob. M.
21,2 % „ } 22,1 % „ }

Maximales O_2-Bindungsvermögen aus dem Hämoglobingehalt nach Haldane berechnet = 21,3 %.

CO_2-Bestimmung:

30,8 % CO_2 } Beob. B. 33,8 % CO_2 } Beob. M.
31,4 % „ } 32,3 % „ }

Kontrollbestimmung mit der Blutgaspumpe:

21,8 % O_2 (nach Abzug des im Plasma gelösten O_2),
31,7 % CO_2.

Die Übereinstimmung der mit der Blutgaspumpe und der Ferricyanidmethode erhaltenen Werte ist als durchaus befriedigend zu bezeichnen.

III. Versuch. Blut von Versuchsperson B. Aus der gestauten Armvene unter Hirudinzusatz entnommen, nicht defibriniert, mit O_2 gesättigt.

O_2-Bestimmung:

19,4 % O_2 }
20,0 % „ } Beob. M.

Maximales Sauerstoffbindungsvermögen aus dem Hämoglobingehalt nach Haldane berechnet = 19,7 %.

CO_2-Bestimmung:

33,2 % CO_2 } Beob. M.
33,0 % „ }

IV. Versuch. Blut von Versuchsperson M., in gleicher Weise mit O_2 gesättigt.

O_2-Bestimmung:

21,2 % O_2 } Beob. M. 21,9 % O_2 } Beob. B.
21,7 % „ } 22,2 % „ }

Im Durchschnitt = 21,8 % O_2.

Mit der Blutgaspumpe gefunden: 21,4 % O_2.

CO_2-Bestimmung:

50,1 % CO_2 } Beob. M. 49,8 % CO_2 } Beob. B.
49,9 % „ } 49,7 % „ }

Durchschnitt = 49,9 % CO_2.

Mit der Blutgaspumpe gefunden: 50,7 % CO_2.

V. Versuch. Blut von Pat. O., in der gleichen Weise entnommen und gesättigt.

O_2-Bestimmung:

20,5 % O_2 } Beob. M.
20,3 % „ }

Nach Haldane berechnet 20,35 % maximales O_2-Bindungsvermögen.

VI. Versuch. Blut von Versuchsperson R.

O_2-Bestimmung:

18,3 % O_2 } Beob. M.
18,4 % „ }

Nach Haldane berechnet 18,7 % maximales O_2-Bindungsvermögen.

VII. Versuch. Zentrifugierter Blutkörperchenbrei von Pat. B.
Gefunden: 35,4 % O_2. Berechnet: 35,5 % O_2.

VIII. Versuch. Blut von Pat. O.
Gefunden: 23,4 % O_2. Berechnet: 23,1 % O_2.

IX. Versuch. Blut von Pat. S.
Gefunden: 22,0 % O_2. Berechnet: 21,8 % O_2.

Die hier aufgeführten Versuche dürften genügend dartun, daß es gelingt mit der Ferricyanidmethode auch bei Verwendung von Menschenblut exakte Gasanalysen zu machen, deren Resultate bei einiger Übung kaum hinter den Resultaten der Blutgaspumpe zurückstehen dürften. Der Beweis dafür wird durch die Versuche II und IV, bei denen Kontrollbestimmungen mit der Blutgaspumpe ausgeführt worden sind, geliefert. Die abweichenden Befunde von Haldane erklären sich vielleicht daraus, daß er zum Lackieren des Blutes eine schwächere Ammoniaklösung benutzt hat. Großen Wert möchten wir auch auf die sehr gute Übereinstimmung zwischen

den nach Haldane aus dem Hämoglobingehalt berechneten und den gefundenen Werten legen.

Ob die Methode sich für klinische Fragestellungen fruchtbar erweisen wird, das hängt im wesentlichen davon ab, ob es gelingt unter bestimmten, möglichst gleichmäßigen Bedingungen bei verschiedenen gesunden Menschen im Blute der ungestauten Armvene nur wenig differierende Blutgaswerte zu finden. Diese Frage muß vor allem entschieden werden, bevor man an die Untersuchung pathologischer Fälle herantritt.

Daß die Methode zur Bestimmung des maximalen Sauerstoffbindungsvermögens bei krankhaften Zuständen sehr geeignet ist, geht aus dem Gesagten hervor.

XVI.

Aus der medizinischen Klinik in Leipzig (Geh. Med.-Rat Curschmann) und der Kgl. Kinderklinik in Berlin (Geh. Med.-Rat Heubner).

Experimentelle Untersuchungen über die Tuberkulinreaktion.

II.

Von

Dr. Hans Bahrdt,

früherem Assistenten der medizinischen Klinik in Leipzig, jetzt Assistenten der Kinder-Poliklinik in der Kgl. Charité.

Im ersten Teile dieser Arbeit [1]) hatte ich experimentelle Untersuchungen aus der Marburger Poliklinik (Prof. Romberg) über die Tuberkulinreaktion veröffentlicht, die ergaben, daß eine ununterbrochen fortschreitende Tuberkulose mittlerer Virulenz beim Meerschweinchen von einer früh beginnenden, dauernd und dem tuberkulösen Prozeß parallel wachsenden Tuberkulinempfindlichkeit begleitet ist. Diese würde durch Bestimmung der tödlichen Dosis an Serien von gleichmäßig geimpften Tieren gemessen.

Um weiter der Frage nach der Entstehung der Tuberkulinreaktion näher zu kommen, habe ich einige Versuche angestellt, die mit Erlaubnis von Herrn Geheimrat Curschmann im Laboratorium der Leipziger Klinik und mit Erlaubnis von Herrn Geheimrat Heubner im Laboratorium der Berliner Kinderklinik vorgenommen wurden. Wie bei meinen früheren Versuchen hat mich auch bei diesen bereits in Marburg geplanten Versuchen Herr Professor Romberg mit seinem Rat unterstützt.

Es gibt eine ganze Zahl verschiedener Hypothesen über das Wesen der Tuberkulinreaktion. Es haben Koch, Arloing und Courmont, Köhler, Westphal, Neisser, Buchner, Hertwig, Bouchard, O. Rosenbach, Klein, Krehl, Matthes,

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 86 p. 418.

W. Eber, v. Behring, Ribbert, Kretz, Schick, v. Pirquet u. a. zum Teil sehr verschiedene Anschauungen vertreten.

Die meisten Erklärungen gingen von der Voraussetzung aus, daß jenes Gift, das im tuberkulösen Körper entsteht und die spezifischen Schädigungen bewirkt, identisch oder doch verwandt sei mit dem aus den Kulturen extrahierten Tuberkulin, resp. dem während der Tuberkulinreaktion im Körper kreisenden Stoffe, wenn wir uns allgemeiner ausdrücken wollen. Es ist wiederholt versucht worden, ein solches Körpertuberkulin direkt nachzuweisen, es ist aber noch nicht sicher gelungen.[1])

Bei Voraussetzung einer Tuberkulinbildung im Körper sind nun mehrere Erklärungen der Tuberkulinreaktion möglich. Die einfachste und älteste ist die durch Additionswirkung. Sie muß aber vorläufig als durchaus hypothetisch gelten. Von anderen Erklärungsweisen nenne ich die augenblicklich im Vordergrund stehende Erklärung der Tuberkulinreaktion als Ausdruck eines erhöhten Gehaltes des Körpers an Tuberkulin bindenden Stoffen oder Zellen. Der Begriff der Überempfindlichkeit, zuerst von v. Behring aufgestellt, ist noch ziemlich neu. Er hat aber ein ganz besonderes theoretisches Interesse, da er in nahen Zusammenhang mit dem Begriff der spezifischen Empfindlichkeit, also auch der Immunität und Resistenz, deren Gegenstück er in vieler Beziehung ist, steht.

Beim Versuch, die Tuberkulinempfindlichkeit mit Hilfe der Ehrlich'schen Anschauungen zu erklären muß, man sehr vorsichtig sein, da die Tatsachen, die solche Hypothesen stützen könnten, noch äußerst spärlich sind; sie sind z. B. nicht zu vergleichen mit den durch zahlreiche quantitative Bindungsversuche wohlbewiesenen Tatsachen, die wir von der Überempfindlichkeit gegen Tetanusgift kennen. Dagegen bietet uns diese Betrachtungsweise der Überempfindlichkeit als eines Gegenstücks der Giftimmunität zweifellos eine sehr brauchbare Fragestellung für weitere Untersuchungen.

Wir haben uns gefragt, ob sich experimentell feststellen läßt, auf was für einer Überempfindlichkeit die Tuberkulinreaktion beruht. Es waren zu untersuchen die Beziehungen der Tuberkulinempfindlichkeit zum Blut, zum anatomisch nicht veränderten Gewebe und zum tuberkulösen Gewebe. Die letzte Beziehung war zuerst zu untersuchen. Der tuberkulöse Herd wurde deshalb entfernt und danach die Tuberkulinempfindlichkeit geprüft.

1) Brion, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905 Bd. 82 p. 603. Mérieux, Lyon méd. Mars 1904. Arloing et Bancel, Journal de méd. vétér. 1904 p. 321.

Unsere früheren quantitativen Untersuchungen boten uns eine gute Grundlage für diese neuen Versuche, die ebenfalls quantitativ vorgenommen wurden. Inbetreff der technischen Einzelheiten sei auf diese verwiesen.[1]) Bei den neuen Versuchen wurde auch die tödliche Dosis an nicht operierten Tieren derselben Serien neu bestimmt. Sie war z. B. am neunten Tag etwas niedriger, als bei den früheren Versuchen. Das grundsätzliche Ergebnis wird durch diese wohl auf Verschiedenheiten der verwendeten Bazillen und Tiere beruhenden Unterschiede nicht beeinflußt. Eine große Anzahl von Meerschweinchen wurde in ähnlicher Weise wie früher mit auf das Körpergewicht berechneten Mengen von Tuberkelbazillen infiziert, und zwar auf dem Rücken. An bestimmten Infektionstagen, die aus den Tabellen zu ersehen sind, wurde einem Teil der Tiere die Infektionsgeschwulst und teilweise auch die tuberkulösen Achseldrüsen operativ entfernt. Danach wurde diesen und gleichzeitig den nicht operierten Tieren Tuberkulin in steigender Menge injiziert und so die tödliche Dosis bestimmt.

Die operative Entfernung der Infektionsgeschwulst war in den ersten Wochen leicht und wurde gut vertragen. Die Tiere waren bei diesen Versuchen in der vorderen Hälfte des Rückens infiziert worden, und zwar möglichst nur in die oberflächlichen Schichten der Subcutis. Die Infektionsgeschwulst ließ sich dann, namentlich in den früheren Stadien, gut mit der sehr verschieblichen Haut der noch jungen Tiere hochheben und mit einer Cooperschen Schere samt einem etwa talergroßen Hautstück abtragen. Nur selten mußte ein Rest tuberkulösen Gewebes, das durch seine graurote Farbe leicht zu erkennen war, noch besonders heraus präpariert werden. Die verkästen oder vereiterten Teile wurden bei dieser Manipulation gar nicht angeschnitten, sondern unberührt entfernt. Die beiderseits gut fühlbaren Achseldrüsen ließen sich leicht von außen nach der klaffenden Wunde zu verschieben und von hier aus stumpf entfernen. Danach wurde die Wunde geschlossen, der Blutverlust war gering.

Da wir mit der Möglichkeit rechneten, daß der operative Eingriff allein die Tiere schädigen und sich zu der späteren Tuberkulinwirkung addieren könnte, injizierten wir bei einigen Serien operierter Tiere nicht sofort nach der Operation, sondern nach Ablauf von 1 bzw. 3 Tagen, wie aus den Tafeln zu ersehen ist, um die Tiere sich zunächst von der Operation erholen zu lassen.

1) l. c. p. 421.

Tab. I. Tuberkulinempfindlichkeit am 5. Infektionstag.

Dosis pro 100 g Körpergewicht	Ohne Exstirpation	Unmittelbar nach Exstirpation der Infektionsgeschwulst
1,8	—	
1,9	—	—
2,0	—	—
2,1	+	—
2,2	+	—
2,3		+

Die Resultate sind sehr deutlich. Am 5. Tage gelang es durch Exstirpation der Infektionsgeschwulst den Zustand normaler Tuberkulinempfindlichkeit wieder herzustellen, wie die Versuche der Tabelle I zeigen. Für nicht tuberkulöse Tiere beträgt die Tuberkulinempfindlichkeit ebenfalls 2,3 pro 100 g. (Vgl. die früheren Versuche l. c.)

Tab. II. Tuberkulinempfindlichkeit am 9. bzw. 10. Infektionstag.

Dosis pro 100 g Körpergewicht	Ohne Exstirpation	Unmittelbar nach Exstirpation der Infektionsgeschwulst u. Achseldrüsen	24 Stunden nach Exstirpation
1,1			
1,2			
1,3	—		
1,4	+[1]		—
1,5	+		—
1,6	+	+	—
1,7	+	—	—
1,8	+	+	—
1,9	+	—	—
2,0		+	+
2,1		+	+
2,2		+	

1) Bei diesen Kontrolltieren war die tödliche Dosis niedriger, als bei den früheren Versuchen (1,6).

In den späteren Stadien gelang dies nicht mehr, dagegen war hier die Herabsetzung der Empfindlichkeit noch deutlich. Während wir bei den nicht operierten Tieren die tödliche Dosis, ähnlich unsern früheren Versuchen, am 9. bzw. 10. Tage bei 1,4 auf 100 g Tier fanden, war sie bei den operierten Tieren 2,0, also wesentlich höher, die Tuberkulinempfindlichkeit somit viel geringer (Tabelle II). Die am 9 Infektionstage operierten Tiere verhielten sich also etwa wie nicht operiert am 5. Tage. Am 16. Tage zeigte sich bei Tieren, die 3 Tage vorher operiert waren, eine Herabsetzung der Empfindlichkeit, die sich in der Erhöhung der tödlichen Dosis von 0,4 auf ungefähr 0,8 äußerte (Tabelle III). Hier sind die Resultate weniger

sicher. Die Exstirpation gelingt nicht vollständig, die Verletzungen sind sehr erhebliche.

Tab. III. Tuberkulinempfindlichkeit am 16. Infektionstag.

Dosis pro 100 g Körpergewicht	Ohne Exstirpation	Unmittelbar nach teilweiser Exstirpation der Infektionsgeschwulst und Achseldrüsen	3 Tage nach Exstirpation (am 13. Tag exst.)
0,1			
0,2	—		
0,3	—		
0,4	+		—
0,5	+	+	
0,6	+		—
0,7	+	+	
0,8		—	+
0,9		+	
1,0		+	—
1,1			
1,2		+	+
1,3			
1,4		+	+
1,5			
1,6			

Das Infektionsstadium wurde anatomisch kontrolliert. Es fanden sich bei den tuberkulösen Kontrolltieren die gleichen Prozesse wie bei den früheren Versuchen. Bei den operierten Tieren fanden sich am 10. Tage, wie zu erwarten, gelegentlich bereits makroskopische und auch regelmäßig mikroskopische Veränderungen in den inneren Organen und am 16. Tage die zu erwartende Miliartuberkulose. Es war also sicherlich keine vollständige Entfernung alles tuberkulösen Gewebes bei den Versuchen in späteren Stadien geschehen. Es war somit auch nicht zu erwarten, daß sich operierte Tiere am 10. und 16. Tage so verhielten wie gesunde. Wir halten unsere Resultate bei diesen späteren Stadien aber gleichwohl verwertbar für die Deutung der Beziehung zwischen tuberkulösem Prozeß und Empfindlichkeit, da sie bei einer größeren Zahl von Tieren eine Herabsetzung der Empfindlichkeit infolge und unmittelbar nach der Exstirpation und ähnlich quantitativ scharfe Resultate gaben wie unsere früheren Versuche. Die quantitativen Beziehungen zwischen tuberkulösem Prozeß und tödlicher Dosis erhellt auch daraus, daß nach der Operation am 16. Tage die Überempfindlichkeit größer ist als am 10. Tage, in Übereinstimmung mit der Zunahme der Tuberkulose in den unzugänglichen inneren Organen.

Bei dem zeitlichen Auseinanderfallen von Operation und Tuberkulininjektion konnte noch ein Einwand gemacht werden. Es konnte

die Tuberkulinempfindlichkeit nicht mit dem exstirpierten Herd, sondern mit einem im übrigen Körper befindlichen, vielleicht im Blute kreisenden Stoff zusammenhängen, der bis zur Tuberkulininjektion bereits wieder ausgeschieden sein konnte. Es wäre dann anzunehmen, daß dieser Stoff im tuberkulösen Organismus durch stete Neubildung vom tuberkulösen Herd aus, auf einem gewissen Niveau erhalten und dann nach Entfernung des Herdes alsbald vollständig ausgeschieden würde. Dann wäre eine Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit auch bei hämatogener Entstehung der Überempfindlichkeit denkbar. Wir haben daher die Versuche, bei denen wir gleichzeitig mit der Exstirpation die Tuberkulininjektion vornahmen, mit verzeichnet (mittlerer Stab der Tabellen II und III). Spielte ein im Körper kreisender Stoff bei der Tuberkulinreaktion die Hauptrolle, so war anzunehmen, daß bei diesen Versuchen die Tuberkulinempfindlichkeit durch die Exstirpation sich nicht wesentlich veränderte. Höchstens war zu erwarten, daß durch Summation der Nebenwirkungen des operativen Eingriffs zur Tuberkulinwirkung die Tiere bereits bei einer etwas geringeren Dosis sterben würden als die nicht geimpften. Es zeigt sich aber, daß die tödliche Dosis auch hier bei den operierten Tieren deutlich höher ist als bei nicht operierten; nur sind die Resultate, infolge der unmöglich überall gleich schonend ausfallenden Operation weniger glatte und, infolge der Summation beider Eingriffe, weniger deutliche. Wir halten uns für berechtigt, die Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit mit der Entfernung des tuberkulösen Gewebes in direkte Beziehung zu bringen, und dem übrigen Körper, resp. dem Blut allein, keine oder doch keine vorwiegende Rolle dabei zuzuerkennen. Selbstverständlich erstrecken sich die späteren Folgen der Tuberkulineinspritzung auf den ganzen Organismus; aber sie erscheinen nicht denkbar ohne eine vorhergehende direkte Einwirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Herd.

Für alle Versuche, die Tuberkulinreaktion zu erklären, muß jedenfalls folgende von uns festgestellte Tatsache berücksichtigt werden: Entfernt man bei tuberkulösen Meerschweinchen einen Teil des tuberkulösen Gewebes, speziell den Primäraffekt, und prüft die Tuberkulinempfindlichkeit durch Bestimmung der tödlichen Dosis an Serien von gleichmäßig infizierten Tieren, so zeigt sich, daß die Tuberkulinempfindlichkeit geringer ist als bei nicht operierten Tieren. Die Abnahme der Tuberkulinempfindlichkeit steht im umgekehrten Verhältnis zu der Menge

des übrigbleibenden tuberkulösen Gewebes. In den ersten Stadien gelingt es, durch die Exstirpation der Infektionsgeschwulst, die normale Tuberkulinempfindlichkeit wieder herzustellen. Je unvollständiger die Entfernung des tuberkulösen Gewebes möglich ist, um so größer ist die nach der Exstirpation verbleibende Empfindlichkeit. Daraus geht hervor, daß der tuberkulöse Herd beim Zustandekommen der letalen Tuberkulinreaktion wesentlich beteiligt ist.

Man könnte zu der Annahme kommen, daß die Gegenwart eines größeren Giftdepots nötig ist zur Erzeugung der Tuberkulinüberempfindlichkeit, und daß diese darauf beruht, daß die schädigende Wirkung des Tuberkulins sich der Einwirkung des vom Herde in den Körper gesandten Giftstoffes addiert (Additionstheorie von Koch). Eine weitere Verfolgung der quantitativen Verhältnisse macht aber eine so einfache Kausalverbindung unwahrscheinlich, wenn sich auch unsere Befunde mit dieser Theorie schließlich erklären lassen. Es ist sodann in erster Linie an die Auffassung der Tuberkulinüberempfindlichkeit als eines Ausdrucks vermehrter und beschleunigter Antikörperbildung zu denken. Diese Auffassung würde die Tuberkulinüberempfindlichkeit in Analogie stellen zur Anaphylaxie und Allergie und wurde zuerst von v. Pirquet und Schick[1]) ausgesprochen. Der von Bordet und Gengou[2]), Wassermann und Bruck[3]) und Citron[4]) geführte Nachweis von Amboceptoren für Tuberkulin im Körper mit der Komplementablenkungsmethode schien eine Stütze für diese Auffassung zu bilden. Allerdings wird der Nachweis derselben im tuberkulösen Gewebe noch bezweifelt. Wir möchten nicht alle Folgerungen, die bereits an diese Theorie geknüpft wurden, in jeder Einzelheit akzeptieren, speziell nicht die bei der Tuberkulinreaktion mitspielenden Antikörper mit den Antikörpern der Tuberkulose überhaupt identifizieren, und keine prognostischen Schlüsse aus dem Ausfall der Tuberkulinreaktion ziehen, bevor klinisch und autoptisch genügende Beweise vorliegen. Die Autoren haben aber zweifellos das Verdienst, der alten Additionstheorie der Tuberkulinwirkung eine andere für die Erforschung der Tatsachen sehr wertvolle Hypothese gegenübergestellt zu haben. Sicher lassen sich auch unsere Versuchsergebnisse durch sie erklären. Man könnte an-

1) Wiener klin. Wochenschr. 1903 Nr. 45.
2) Compt. rend. de l'académ. 3. Aug. 1903.
3) Deutsche med. Wochenschr. 1906 p. 2396.
4) Berlin. klin. Wochenschr. 1907 p. 1135.

nehmen, daß unter der Einwirkung des im tuberkulösen Herd entstehenden im Körper zirkulierenden Giftes, in den verschiedensten Organen und Geweben Stoffe chemisch an diese gebunden werden und, entsprechend den Ehrlich'schen Anschauungen, nach dieser Bindung die bindenden Stoffe vermehrt neu gebildet werden. Ihre Gegenwart kann es sein, welche die allgemeine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin hervorruft. Derartige Stoffe könnten ferner an der Stelle des Herdes besonders reichlich entstehen und hier die örtliche Reaktion verursachen. Nach Entfernung des tuberkulösen Herdes würde die Bildung solcher bindenden Körper rasch nachlassen und die Überempfindlichkeit damit schwinden.

Gegen die Bedeutung der Gegenwart des tuberkulösen Herdes für die Tuberkulinreaktion könnte weiter die v. Pirquet'sche kutane Reaktion sprechen. Hier tritt an einem von Tuberkulose freien Organ, der Haut, eine deutliche Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin in die Erscheinung. Aber auch hier läßt sich sowohl nach der alten Additionstheorie wie auch nach der neuen Antikörpertheorie die kutane Reaktion mit der Bedeutung des Herdes für die Überempfindlichkeit befriedigend in Einklang bringen. Auch hier könnte eine Vermehrung des in der Haut schon vorhandenen Giftes eine örtliche Reaktion hervorrufen, oder es könnte, entsprechend der Annahme, daß auch die Haut reichlich bindende Stoffe liefert, sich auch in ihr um eine besonders reichliche Bindung des Tuberkulins handeln.

Den ernsthaftesten Einwand gegen die Bedeutung des tuberkulösen Herdes für die Tuberkulinreaktion, bilden scheinbar die bekannten Beobachtungen v. Behring's an Rindern.[1]) Hier fehlten nach einer wirksamen Immunisierung durch intravenöse Injektion von Menschentuberkelbazillen bei der Sektion alle tuberkulösen Veränderungen, und trotzdem zeigten die Tiere eine deutliche wenn auch nicht sehr erhebliche Fieberreaktion nach Tuberkuleinspritzung. Soweit ich sehe, lassen sich aber auch diese Versuche durch beide Hypothesen erklären. Auch bei ihnen könnte man auf die alte Additionstheorie rekurrieren und die Vermehrung des im Körper kreisenden Tuberkulins als Ursache der Reaktion ansehen, ebenso könnte man auch bei ihnen vermehrte Bildung von giftbindenden Stoffen annehmen. Auch dieser Einwand dürfte meiner Betonung der Bedeutung der Gegenwart des tuberkulösen Herdes nicht widersprechen. Der v. Behring'sche Versuch erzeugt die

1) v. Behring's Beitr. z. exp. Therap. 1905 H. 10 p. 5.

Tuberkulinüberempfindlichkeit nur auf einem anderen Wege, aber nicht in grundsätzlich verschiedener Weise wie die natürliche Reaktion.

So gestatten meine Versuche eine Entscheidung zwischen den beiden Erklärungsmöglichkeiten nicht. Sie führen nur zu der Anschauung, daß bei der natürlichen Infektion die Gegenwart des tuberkulösen Herdes eine maßgebende Rolle spielt. Die Umstimmung des Gesamtorganismus, wenn wir diesen nichts präjudizierenden Ausdruck gebrauchen wollen, tritt dagegen völlig zurück.

Bemerkenswert scheint mir im Hinblick auf die v. Behring-schen Ergebnisse die kurze Dauer dieser Umstimmung nach Entfernung des tuberkulösen Herdes, im Vergleich zu der viel länger anhaltenden Veränderung nach Einspritzung großer Mengen toxischen Materials bei Rindern. Diese Verschiedenheit dürfte ausschließlich quantitativer Natur sein.

XVII.

Beiträge zur Lehre von der übertragbaren Genickstarre.

Von

Wilhelm Ebstein (Göttingen).

(Mit 1 Temperaturkurve.)

Zur Nomenklatur und Geschichte der übertragbaren Genickstarre.

Die im allgemeinen allerseits gebrauchte Bezeichnung: „Genick-“ oder „Nackenstarre“ für die unheimliche Krankheit, welche hier kurz geschildert werden soll, ist im wesentlichen sachentsprechend. Die Steifheit und Starre der Nackenmuskulatur bildet nämlich vielleicht das charakteristischste, wenngleich kein absolut konstantes Symptom dieser Krankheit, welche in den ärztlichen Kreisen als Meningitis cerebrospinalis gekennzeichnet wird. Dieser Terminus technicus gibt das anatomische Substrat an, unter dessen Einfluß sich, abgesehen von der Genickstarre, auch der gesamte übrige Symptomenkomplex bei dieser Krankheit entwickelt. Dieselbe tritt gar nicht selten in epidemischer Ausbreitung auf, und man hat sie deshalb zum Unterschiede von einer Reihe anderer Formen der Cerebrospinalmeningitis, z. B. der traumatischen und der tuberkulösen Form der Leptomeningitis acuta als epidemische Genick- oder Nackenstarre, bzw. Meningitis cerebrospinalis epidemica bezeichnet.

Die tuberkulöse Form der Meningitis, durch welche die Kinder tuberkulöser Eltern, häufig, nachdem sie in ein gewisses Lebensalter gelangt sind, hingerafft und nicht selten sogar ganze Geschlechter vernichtet werden, wird erfahrungsgemäß in epidemischer Ausbreitung nicht beobachtet. Bei den traumatischen Meningitiden ist ein gehäufteres, und sogar epidemieartiges Auftreten schon eher möglich, wofern gleichzeitig, wie z. B. im Kriege nach Schlachten infizierte Schädelwunden häufig vorkommen, von denen aus sich die Infektion auf die Meningen, zunächst auf die des Gehirns und dem-

nächst auf die des Rückenmarks verbreitet. Hampeln (s. Lit.-Verz.) meint, daß man jedenfalls bei der uns hier interessierenden Form der Cerebrospinalmeningitis das Epitheton: „epidemica" fallen lassen müsse, weil erfahrungsgemäß diese Erkrankung auch sporadisch vorkomme. Die Forderung Hampeln's ist durchaus gerechtfertigt. Man wird die von ihm hervorgehobenen Mängel der zurzeit noch üblichen Nomenklatur am einfachsten begegnen, wenn man entweder mit Ziehen[1]) diese unkomplizierte, auf dem Boden einer Allgemeininfektion entstehende Leptomenigitis, als die spezifische, oder mit Widal (s. Lit.-Verz.) als die typische, oder mit M. Kirchner u. a. sowie mit Cassel[2]) als die übertragbare, bzw. als die kontagiöse — ich selbst wähle den Namen übertragbare Genickstarre — Form derselben bezeichnet, die sowohl epidemisch als auch sporadisch und vereinzelt vorkommt. Man kann dann auch, was Ziehen vorschlägt, darauf verzichten die Krankheit, wenn sie epidemisch auftritt, kurz als epidemische Genickstarre zu bezeichnen. Vielleicht würde es sich noch mehr empfehlen, weil es mir sachgemäßer und bequemer zu sein scheint, von Genick- oder Nackenstarreepidemien, bzw. von Cerebrospinalmeningitisepidemien zu sprechen. Baginski (s. Lit.-Verz.) beschreibt eine Meningitis cerebrospinalis pseudo-epidemica und nimmt dabei auf mehrere Fälle bei Kindern Bezug, bei denen, mit Ausnahme eines, Heilung eintrat und bei denen keine Meningo-, sondern lediglich Strepto-, Staphylo-, Pneumoniekokken und Mikrococcus flavus gefunden worden. Ich liebe die Bezeichnung „Pseudoaffektionen" garnicht. Der Name „nicht spezifische" oder „atypische" Cerebrospinalmeningitis wäre doch für solche Fälle wohl geeigneter. Die Geschichte der Medizin lehrt, daß die übertragbare Genick-

1) Ziehen, Krankheiten des Gehirns einschließlich des verlängerten Markes in Ebstein u. Schwalbe, Handbuch der praktischen Medizin 3. Bd., 2. Aufl. Stuttgart 1905 p. 313.

2) Cassel taxiert, darauf hinweisend, daß er nie eine zweite Erkrankung in ein und derselben Familie beobachtet habe, die Kontagiosität nicht hoch. Diese nicht auf große epidemische Ausbreitung sich stützenden Erfahrungen dürfen nicht verallgemeinert werden. Ostermann (s. Lit.-Verz.) fand unter 24 in der Umgebung von Genickstarrekranken befindlichen Individuen 17 Kokkenträger und zwar fanden sich solche in jeder der sechs von ihm daraufhin untersuchten Familien, bei denen überdies die Mikroben zum Teil in Reinkultur vorhanden waren. Die dadurch erwachsenden Gefahren erachtet Ostermann, obwohl dabei keine erheblichen Katarrhe an den Rachenpartien vorhanden zu sein brauchen, als sehr bedeutend.

starre erst in dem ersten Dezennium des verflossenen Jahrhunderts in epidemischer Ausbreitung aufzutreten begonnen hat. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß die Krankheit nicht schon in früherer Zeit in vereinzelten Fällen zur Beobachtung gekommen ist. Ich habe bei der Suche nach solchen Fällen nichts beweiskräftiges gefunden. Laveran (s. Lit.-Verz.) ist auf die Frage, ob es sich bei der übertragbaren Genickstarre um eine alte oder moderne Krankheit handelt, genauer eingegangen. Gottstein hat darauf hingewiesen, daß möglicherweise das von C. Grimm (s. Lit.-Verz.) einem Schüler von Albrecht von Haller geschilderte, in der ersten Hälfte des Jahres 1767 in Eisenach ebenso wie auch im Jahre 1760 daselbst aufgetretene „schlafsüchtige Fieber der Kinder" der Meningitis cerebrospinalis zuzuzählen sein dürfte. Die Krankheitsbilder sind indes zu wenig eindeutig. Autopsien fehlen bei diesen sämtlich tödlich verlaufenen Fällen. Ohne die Erfüllung dieser Vorbedingung dürfen derartige, auch andere Erklärungen zulassende Beobachtungen der Genickstarre nicht zugerechnet werden. August Hirsch gebührt das Verdienst nicht nur die Geschichte der Krankheit am sorgsamsten beschrieben [1]), sondern auch auf die von ihr in der Zukunft drohenden Gefahren zuerst hingewiesen zu haben.[2]) Die erste Nachricht über die übertragbare Genickstarre in größerer Ausbreitung stammt vom Februar bis April 1805 aus der Stadt Genf und deren nächster Umgebung, wo sie unter allen Ständen ziemlich gleichmäßig verbreitet war. Sodann trat sie zunächst in denselben Monaten des Jahres 1814 in den Garnisonen von Grenoble und Paris auf. Eine instruktive Übersicht über die Epidemien der übertragbaren Genickstarre insbesondere auch für Frankreich findet sich in der bereits zitierten Arbeit von Laveran. Sie zeigte sich dann weiterhin in einigen anderen Distrikten Frankreichs und des südlichen Italiens und erhielt damals schon den heut noch sehr üblichen Namen Meningitis cerebrospinalis epidemica oder Typhus cerebralis, letzteren Namen wohl wegen des Charakters eines Allgemeinleidens, der sich neben dem einer Entzündung der Gehirn- und Rückenmarkshäute regelmäßig aussprach. Wenig später ist dieselbe Krankheit in Algier, in den Vereinigten Staaten von Nordamerika, in Dänemark und anderen Gegenden aufgetreten.

1) A. Hirsch, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie. 3. Abteilung. 2. Aufl. Stuttgart 1886, p. 379f.

2) Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1884 Nr. 18.

Gegen die Mitte des 19. Jahrhunderts suchte sie, sich immer weiter ausdehnend, einen großen Teil Europas heim, zeigte sich auch in einzelnen Gegenden Vorderasiens, Afrikas und Südamerikas. Nach den Mitteilungen von William Osler trat die übertragbare Cerebrospinalmeningitis seit ihrem ersten Auftreten in 10—15 Jahre dauernden Perioden auf. Zuerst habe sie im Jahre 1805 in Nordamerika begonnen, hat besonders stark in der Schweiz und in einigen anderen Teilen Europas geherrscht und dauerte 8—10 Jahre. Der zweite Ausbruch begann 1837 und trat weitaus am stärksten in einigen Teilen von Europa und Amerika auf. Die dritte Epidemie fing ungefähr 1850 an. Sie war auch sehr verbreitet und herrschte besonders während der amerikanischen Bürgerkriege. Die vierte Epidemie begann 1871, die fünfte 1901, auf deren Höhe wir uns jetzt befinden dürften.

Was speziell Deutschland betrifft, so kam die übertragbare Genickstarre im 19. Jahrhundert allerdings daselbst zu keiner größeren Ausdehnung. Ich hatte während meiner langjährigen ärztlichen Tätigkeit im Allerheiligenhospital in Breslau in der Zeit von Oktober 1863 bis Januar 1865 drei Fälle von Meningitis cerebrospinalis,[1]) für die ein ätiologisches Moment nicht zu ermitteln war, zu beobachten Gelegenheit. Der erste dieser Fälle fiel zeitlich mit dem Beginn der seit dem 21. November 1863 im Neißetal in Schlesien beobachteten Epidemie von Meningitis cerebrospinalis epidemica [2]) zusammen, eine Krankheit, die weder dort noch überhaupt in Schlesien früher beobachtet worden war. Auch in Posen und Brandenburg machte sich diese Seuche gleichzeitig bemerkbar. Weiterhin traten auch anderwärts mehrfach kleine En- und Epidemien auf. So starben in den Jahren 1885 bis 1891 im Regierungsbezirk Köln 43 Personen an der Cerebrospinalmeningitis. Die meisten Erkrankungen an dieser Meningitisform traten aber im vorigen Jahrhundert in den 70er Jahren desselben in New York auf. Im 20. Jahrhundert gestaltete sich die Seuche noch schlimmer. Im Jahre 1905 breitete sich die übertragbare Genickstarre in Ober-

1) v. Pastau, Bericht über das städt. Krankenhaus zu Allerheiligen in Breslau f. d. Jahr 1864 p. 92.

2) Hanuschke, Einige Worte über die seit dem 21. November 1863 im Neißetale in Schlesien beobachtete Meningitis cerebro-spinalis epidemica. Berl. klin. Wochenschr. 1864 p. 258 Nr. 25. — Um dieselbe Zeit fällt auch das epidemische Auftreten der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis im Großherzogtum Baden (vgl. Felix Niemeyer (Lit.-Verz.), auf welches später mehrfach zurückzukommen sein wird.

schlesien mit einer bis dahin nicht gekannten Heftigkeit und ungeheurer Mortalitätsziffer (70—80 % der Erkrankten) aus. Es erkrankten damals in ganz Preußen 3673 Personen. Davon starben 2044, also auf 100000 Einwohner je 7. Vornehmlich wurde der Regierungsbezirk Oppeln heimgesucht, in ihm erkrankten allein 3280, mit 1860 Todesfällen, d. h. 110 auf 100000 Einwohner. Vorwiegend war der Industriebezirk befallen. Auf ihn entfielen 1958 Erkrankungen mit 1420 Todesfällen, in der Stadt Kattowitz kamen sogar 590 Todesfälle auf 100000 Einwohner. Diese letzte schlesische Epidemie hat weit über 2000 Menschenleben gekostet. Seit 1905 ist in Deutschland die Genickstarre nicht nur niemals erloschen, sondern es haben sich in seinem Westen sogar neue ausgedehnte Krankheitsherde entwickelt, und zwar in dem Ruhrkohlenrevier. Soweit man aus den bis jetzt vorliegenden Zahlen zu berechnen vermag, dürften im Jahre 1907 im Regierungsbezirk Arnsberg ungefähr 30 Todesfälle an dieser Seuche auf 100000 Einwohner kommen.

Analoge Verhältnisse finden sich seit Anfang dieses Jahrhunderts in den Vereinigten Staaten, besonders auch in New York, wo, nach W. Osler's Mitteilungen, in den letzten beiden Jahren ca. 4000 Fälle von epidemischer Genickstarre mit ca. 3000 Todesfällen vorgekommen sind.

Bernard (s. Lit.-Verz.) berechnet die Mortalität bei der übertragbaren Meningitis cerebrospinalis in verschiedenen Städten Frankreichs in den Jahren 1838—1900 auf 60,7, im Ausland von 1841—1897 auf 36 %, im Mittel auf 40,3 %; die Zahlen schwanken zwischen 21 % bis 76 %. Die günstigste Mortalität von 21 % fand sich bei einer Epidemie in Schweden im Jahre 1856.

Was die Zeit des Auftretens der einzelnen Epidemien und Endemien und das Lebensalter der Befallenen anlangt, so sind die Angaben von Camiade (s. Lit.-Verz.) über eine Epidemie in Bayonne im Jahre 1897—98 im wesentlichen allgemein zutreffend und vielfach bestätigt, daß es sich bei der übertragbaren Meningitis cerebrospinalis fast immer um Wintererkrankungen, besonders in regnerischen und feuchten Jahren, handelt. Diese Regeln haben auch ihre Ausnahmen. Nedwill (s. Lit.-Verz.) beobachtete 1905 in Nubien während der heißesten Jahreszeit 22 und zwar schwere Fälle, — 13 verliefen tödlich — dieser Meningitisform. Die Krankheit tritt besonders in gewissen Städten und Garnisonen, unter denen besonders Bayonne hervorgehoben wird, auf. Unter den Soldaten, welche die Seuche befällt, handelt es sich fast immer

um junge, ungebildete, der Landbevölkerung entstammende Individuen. Jedenfalls ist die übertragbare Genickstarre eine ganz vorzugsweise das Kindes- und Jünglingsalter befallende Seuche. Sehr bemerkenswert ist die Tatsache, daß sie sich manchmal ebenso wie in Kasernen, auch in einzelnen anderen Häusern lokalisiert, wie ich das einmal in Breslau beobachtet habe, wo fast das gesamte aus jungen Individuen bestehende Geschäftspersonal und zwar in sehr verschieden intensiver Weise erkrankte.

Es können die Epidemien auch in Schüben auftreten. Bei der in Marseille, von Reybaud (s. Lit.-Verz.), von 1900—1901 herrschenden folgte auf den vom Januar bis März 1900 dauernden ersten ein zweiter Schub, der vom November 1900 bis zum Juni 1901 anhielt. Der Weichselbaum'sche Diplokokkus war der einzige zur Beobachtung kommende pathogene Mikrobe. Die Mortalität betrug 60 %.

Ätiologisches.

Die Ursache dieser schweren, nach unseren heutigen Vorstellungen durch ein Bakteriengift erzeugten, häufig en- und epidemisch, aber auch sporadisch auftretenden Infektionskrankheit war recht lange unbekannt. Die Gefahren der übertragbaren Genickstarre sind sehr groß und liegen nicht nur in ihrer erheblichen, wie wir gesehen haben, gelegentlich auf 70 bis 80 % der Erkrankten sich steigernden Sterblichkeit, sondern darin, daß auch die Genesung verhältnismäßig oft eine unvollständige ist, indem häufig Störungen in den Sinnesorganen: Augen, Ohren, aber auch Lähmungserscheinungen und geistige Defekte zurückbleiben.

Abgesehen von den Bemühungen, die aufgewandt wurden, um den Krankheitserreger der Meningitis cerebrospinalis kennen zu lernen, haben auch die Wege, auf welchen er in den Körper eindringt, viele Forscher beschäftigt.

Was die erste Frage anlangt, so wurden bereits im Jahre 1889 eine große Zahl verschiedener Bazillen- und Kokkenarten als die Erreger der übertragbaren Meningitis cerebrospinalis angeführt, nämlich der Diplococcus intracellularis (Meningokokkus), den Weichselbaum bereits 1887 in 6 Fällen von Cerebrospinalmeningitis gefunden hatte, der Pneumokokkus, der Fränkel'sche Diplococcus pneumoniae, der sogar längere Zeit als der alleinige Erreger dieser Krankheit gegolten hatte, der Streptococcus pyogenes, der Pneumoniebazillus Friedländer, unbestimmbare Mikroben (Netter) und als wahrscheinlich auch der Typhusbazillus sowie der Staphylo-

kokkus (vgl. Adenot, s. Lit.-Verz.). Netter (s. Lit.-Verz. bei Netter 2) fand, abgesehen von einem dem Pneumokokkus ähnlichen Streptokokkus, den Pneumokokkus und den Weichselbaum'schen intrazellulären Diplokokkus. Übrigens konstatierte er unter 32 Fällen von übertragbarer Cerebrospinalmeningitis neben deren Krankheitserreger den Tuberkelbazillus. Netter beobachtete den Pneumokokkus auch in Fällen, bei denen keine Pneumonie neben der Cerebrospinalmeningitis bestand. Bakteriologische Untersuchungen über Fälle, wo beide Krankheiten nebeneinander vorkamen, finden wir bei Foà und Uffreduzzi mitgeteilt. Dieselben beobachteten im März 1886 in Turin eine Epidemie von Cerebrospinalmeningitis, bei welcher ein Teil der Fälle mit kruppöser Pneumonie kompliziert war. In dem Meningealexsudat und in der hepatisierten Lunge wurde konstant der Meningokokkus gefunden, welchen sie mit dem A. Fränkel'schen Mikrokokkus, dem Diplococcus pneumoniae, für identisch halten. Daß die verschiedensten Eitererreger auch in den Meningen suppurative Prozesse erzeugen können erscheint schon a priori durchaus annehmbar. Warum dies einzelne besonders häufig, andere nur selten tun, ist freilich zurzeit noch keineswegs durchsichtig. Nur bei foudroyanten Fällen fand v. Lingelsheim (Klin. Jahrb. Bd. XV 1906) eine Mischinfektion, bei raschem Verlauf liegen viele Kokken extracellulär. Die Agglutination durch das Blutserum der Kranken spricht für die Spezifizität der Meningokokken. Der Weichselbaum'sche Meningococcus cerebrospinalis ist dabei seit ca. 20 Jahren als mehr weniger stark beteiligt angesehen worden. Dieser heute in dieser Beziehung im Vordergrunde stehende Kokkus ist ein Diplokokkus, der meist eine Semmelform hat, ist außer dieser Zweizahl auch oft in der Vierzahl, selten auch in kurzen Ketten angeordnet; derselbe befindet sich meist, und zwar in eine unscheinbare Kapsel eingeschlossen, im Innern der Rundzellen des Arachnoidealraums. Dadurch unterscheidet sich zunächst der Weichselbaum'sche Diplokokkus von dem gewöhnlichen Eiterstaphylokokkus, mit dessen Kulturen die seinigen große Ähnlichkeit haben, beide aber weichen auch dadurch voneinander ab, daß die Kulturen des ersteren die Gelatine langsamer verflüssigen als die des letzteren. Es ist recht viel darüber diskutiert worden, ob und bzw. einen wie großen Anteil andere Eitererreger, wie z. B. die Eiterstreptokokken und der Staphylococcus pyogenes, sowie der A. Fränkel'sche Diplococcus pneumoniae s. lanceolatus, der also an seinen beiden Enden lanzettförmig zugespitzt ist, in der Ätiologie der in epidemischen Ausbreitung auf-

tretenden Genickstarre spielen. Jedenfalls bestehen zwischen dem Meningo- und Pneumokokkus ausgesprochene kulturelle Unterschiede (vgl. Bezançon, Lit.-Verz.). Dagegen, daß der Weichselbaum-sche Kokkus bei den in den letzten Jahren bei uns herrschenden Epidemien der alleinige Krankheitserreger der letzten mörderischen Genickstarreepidemie in Oberschlesien ist, ein Standpunkt, der, nachdem er bereits von Jaeger — nach dem er auch den Namen des Weichselbaum-Jaeger'schen [1]) Meningokokkus führt — im Jahre 1895 vorgezeichnet war, gleichfalls von Flügge in seinem Vortrage, den er auf der 32. Versammlung des Deutschen Vereins für die öffentliche Gesundheitspflege gehalten hat, vertreten worden ist. In der an diesen Vortrag sich anschließenden Diskussion sind nach dem mir vorliegenden Referat Bedenken nicht erhoben worden.[2]) Jochmann (a. a. O.) hat sich auf Grund seiner Erfahrungen in gleichem Sinne geäußert. Flügge hat bei dieser Gelegenheit betont, daß der Weichselbaum'sche Meningokokkus außerhalb des menschlichen Körpers sehr rasch zugrunde geht, eine Tatsache, welche, wie wir später sehen werden, für die Prophylaxe von einer sehr großen Wichtigkeit ist. Flexner (s. Lit.-Verz. Flexner (1)) konnte leicht herstellbare und dauerhaftere Kulturen des Weichselbaum'schen Meningokokkus erzielen, wenn er sich zur Herstellung derselben eines zuckerhaltigen Agarnährbodens bediente, der mit Hilfe von Schafblutserum unter Zusatz von Calciumkarbonat zubereitet wurde.

Es ist nun in sehr hohem Grade wahrscheinlich geworden, daß die Krankheitserreger im wesentlichen durch die Nasenhöhle [3])

1) Jochmann (s. Lit.-Verz. p. 557) betont auf Grund der Kulturmerkmale sowie des Agglutinationsphänomens gegenüber allen entgegenstehenden Angaben, daß der Weichselbaum'sche Diplokokkus und der Jäger'sche grampositive Kokkus völlig verschiedene Mikroorganismen sind.

2) G. C. Robinson (s. Lit.-Verz.) konnte in 15 Fällen von Genickstarre, welche der Epidemie von 1904/5 in Pennsylvanien entstammten, lediglich einen mit dem Weichselbaum'schen Diplokokkus übereinstimmenden Mikroorganismus aus der Cerebrospinalflüssigkeit, dem zirkulierenden Blut der Konjunktiven, sowie bei der Sektion aus dem Nervensystem isolieren.

3) Reybaud (Lit.-Verz.) hat bei Besprechung der bereits erwähnten Epidemie in Marseille 1900/1 angegeben, daß der Weichselbaum'sche Diplokokkus vornehmlich durch die Nase, in der er mehrfach gefunden wurde, einzutreten scheine. Übrigens kam in dieser Epidemie Nasenbluten häufig vor. Camiade bemerkt gelegentlich der Beschreibung der eben erwähnten Epidemie in Bayonne 1897/98, daß die übrigens nicht erhebliche Kontagiosität besonders durch Nasensekret, bisweilen auch durch Gebrauchsgegenstände, so durch beschmutzte Wäsche veranlaßt werde.

in das Innere des Körpers eintreten, von wo sie auf den Rachen übergehen. Nach einem fünftägigen Verweilen daselbst gehen dieselben zugrunde. Von hier aus dürften sie auf freilich noch nicht sicher erwiesenen Wegen infolge einer durch die Mikroparasiten verursachten Angina retronasalis zu den Meningen gelangen. Westenhöffer[1]) gibt an, auf Grund von Beobachtungen an Genickstarrekranken und von Sektionsbefunden bei den daran Verstorbenen zuerst nachgewiesen zu haben, daß diese von ihm als Eingangspforte des Krankheitserregers der Cerebrospinalmeningitis bezeichneten Partien, im Nasenrachenraum den lymphatischen Nasenrachenring und die Rachentonsillen umfassen. Aus der stärkeren Entwicklung des lymphatischen Rachenringes im kindlichen Lebensalter erklärt Westenhöffer dessen vorzugsweises Befallenwerden an dieser Krankheit. Auch die daran zugrunde gehenden Erwachsenen sollen nach seiner Ansicht durch eine Rachentonsille und ev. auch durch die Persistenz der Thymusdrüse ausgezeichnet sein. Westenhöffer hat auch angegeben, daß die bei dieser Krankheit vorkommende Eitrung an der Hypophysis cerebri auf dem Wege der Lymphbahnen sich vollzieht. Die Gaumenmandeln und Gaumenbögen werden in der Regel nicht mit befallen. Übrigens gehen diese lokalen entzündlichen Prozesse mit der Entwicklung der Meningitis zurück.[2]) Es fehlt übrigens nicht an Beobachtern, welche die Huguenin'sche (Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1890/91) Ansicht vertreten, daß auch direkt vom Blute die Krankheitserreger zu den Meningen gelangen können. Robinson (s. Lit.-Verz.), der bei 14 seiner oben erwähnten Fälle den Weichselbaum'schen Meningokokkus, weil er ihn in der Lumbalpunktionsflüssigkeit nachweisen konnte, als den krankmachenden Mikroparasiten erkannte, vermochte ihn unter vier daraufhin untersuchten Fällen nur zweimal in dem zirkulierenden Blute nachweisen. Indes nur in einem dieser beiden Fälle gelang es ihm, diesen Meningokokkus auf verschiedene Nährböden zu züchten. Robinson hält den Weichselbaum'schen Meningokokkus lediglich für einen gelegentlichen Eindringling in das kreisende Blut, in dem er sich

1) Vgl. hierzu W. v. Lingelsheim, Die Feststellung von Meningokokken in den oberen Luftwegen bei der übertragbaren Genickstarre. Klinisches Jahrb. Bd. XVII p. 467 H. 3, Jena 1907 (Priorität mit Westenhöffer).

2) Es versteht sich daher, und ferner daraus, daß trotz der Anwesenheit von Meningokokken im Rachen keine Entzündungserscheinungen daselbst vorhanden zu sein brauchen, daß man der Rachenmandel (s. Leschiner Lit.-Verz.) keinen so wichtigen Einfluß zuschreibt. Grawitz (s. Lit.-Verz.) fand in seinen Fällen den Rachen, besonders die Rachenmandel völlig intakt.

während mehrerer Tage im Stadium der Agone aufhalten könne. Dies ist aber nicht für alle Fälle maßgebend, wie die einen 42jährigen Matrosen betreffende Beobachtung von A. Marcowich (s. Lit.-Verz.) lehrt. Hier wurde auch der Meningokokkus Weichselbaum im zirkulierenden Blut nachgewiesen, derselbe fand sich überdies im Eiter der Spinalflüssigkeit bei der Sektion des am 3. Krankheitstage gestorbenen Patienten. Der Fall hatte auch sonst manches Eigentümliche (Fehlen der Genickstarre, neben einigen Petechien an verschiedenen Körperstellen bestand ein morbillöses Exanthem an der oberen Thoraxhälfte). Der Verfasser nimmt an, daß die Meningokokken-Septikämie das Primäre gewesen, und daß die Infektion der Meningen auf dem Blutwege erfolgt sei, eine Annahme, die nach der Art des Falles durchaus plausibel erscheint. Sind nun pathogene Mikroorganismen als die Krankheitserreger der Genickstarre anzusehen, so fehlt es auch nicht an prädisponenten Momenten, die der Entstehung dieser Krankheit wesentlich Vorschub leisten. Als solche sind zu nennen die Lebensalter, welche überhaupt zu entzündlichen Affektionen der Lymphapparate hinneigen, also das Kindes- und das Jünglingsalter. Wenn, was verhältnismäßig oft vorkommt, die Krankheit sich an Orten entwickelt, wo in einem Hause viele Menschen zusammen leben, wie z. B. in Kasernen, so werden die jungen Leute weitaus am häufigsten befallen. Außerdem muß daraus, daß die übertragbare Genickstarre den Winter überaus bevorzugt, wohl geschlossen werden, daß gewisse Temperaturverhältnisse der Entwicklung der übertragbaren Genickstarre einen gewissen Vorschub leisten. Endlich bieten auch noch manche Krankheitsverhältnisse eine Prädisposition für die Entwicklung einer Cerebrospinalmeningitis, zu denen sie sich nachher als sekundärer von ihr abhängiger Krankheitsprozeß hinzugesellt. In allen solchen Fällen bildet freilich die Genickstarre keinen selbständigen Krankheitsprozeß. Inwieweit die übertragbare Genickstarre eine derartige Position im nosologischen System beanspruchen darf, ist schwer zu sagen, nachdem diese Form der Meningitis als eine von einer Entzündung des Nasenrachenraums ausgehende Erkrankung der Meningen angesehen wird. Anzunehmen, wie dies auch geschehen ist, daß die Genickstarre von einer primären Affektion der Darmfollikel ausgeht, weil man eine Schwellung derselben dabei beobachtet hat, erscheint deshalb nicht wohl angängig, weil man den Zeitpunkt, an dem die Infektion des Darmes erfolgte, natürlich nicht bestimmen kann, während man die retronasale Pharyngitis doch klinisch vor dem Ausbruch der Meningitis

erfahrungsgemäß häufig zu erkennen und verfolgen imstande ist. Wenn nun auch der Weichselbaum'sche Meningokokkus als alleiniger Erreger der in epidemischer Ausbreitung auftretenden Genickstarre immer mehr an Boden gewinnt, so sind tatsächlich bei den Epidemien von Cerebrospinalmeningitis eine Anzahl verschiedener Mikroorganismen im Liquor cerebrospinalis gefunden worden (vgl. Guttmann, s. Lit.-Verz.). Magakjan (s. Lit.-Verz.) fand neben Meningokokken auch Staphylokokken und einen dem Influenzabazillus ähnlichen Bazillus. Magakjan bestätigt die Angabe von Dieulafoy, daß es keine Meningitis cerebrospinalis, sondern nur Cerebrospinalmeningitiden gebe. Jedenfalls wird angesichts derartiger Beobachtungen, deren Zuverlässigkeit natürlich conditio sine qua non ist, wie bei so vielen anderen Infektionskrankheiten mit der Möglichkeit des Vorkommens von Mischinfektionen gerechnet werden müssen, wie es v. Lingelsheim (cf. p. 247) wenigstens für die foudroyanten Fälle angenommen hat. Man wird dieselben vielleicht schon aus gewissen Besonderheiten in der Symptomatologie bei manchen Fällen und in einzelnen Epidemien folgern dürfen, so z. B. aus dem Auftreten von Hautausschlägen im Initialstadium bei der gegenwärtigen Genickstarreepidemie in Oberschlesien. Jedenfalls darf man fragen, ob man aus solchen Erfahrungen die Berechtigung ableiten darf, engere Beziehungen der epidemischen Genickstarre mit den Masern[1]), dem Scharlach, den Röteln, den Pocken anzunehmen. Diese Frage darf auch auf die Grippe ausgedehnt werden. Claverie sowie auch Vigne (s. Lit.-Verz.) behandeln die Beziehungen zwischen der epidemischen Cerebrospinalmeningitis und der Grippe. Ersterer bespricht die im Winter 1885/86 in verschiedenen Teilen der Stadt Rochefort, in welcher außerdem gleichzeitig Grippe herrschte, aufgetretenen Fälle von Cerebrospinalmeningitis und bezeichnet dieselbe als cerebrospinale Form der Grippe. Vigne hat im Winter 1894 im Militärhospital in Aix eine Cerebrospinalmeningitisepidemie beobachtet. Er sucht deren Beziehungen zu der Grippe darin, daß dieselbe eine Krankheit ist, bei der der Pneumokokkus, der konstante Erreger der Nackenstarre, sich besonders günstig entwickelt, welche Claverie als eine sekundäre, additionelle Infektion, die durch sich selbst kontagiös sei, ansieht. Camiade gibt bei der Beschreibung der

1) Die erste Epidemie von Genickstarre in Schlesien seit dem November 1863, die oben bereits erwähnt wurde, war auch von einer Anfang Herbst 1863 einsetzenden, heftig auftretenden, Masernepidemie begleitet.

Epidemie in Bayonne im Jahre 1897/98 an, daß zur Entwicklung der Krankheit die Grippe oder irgend eine andere Infektionskrankheit erforderlich sei. Er hält es nicht für zulässig, die übertragbare Cerebrospinalmeningitis als einen selbständigen Krankheitsprozeß anzusehen.

Übrigens hält Westenhöffer es noch aus einem anderen Grunde keineswegs als unanfechtbar erwiesen, daß der Meningokokkus Weichselbaum-Jaeger immer der alleinige Erreger der übertragbaren Meningitis cerebrospinalis ist. Die Tatsache, daß andere Kokken teils allein, teils gemischt mit dem Meningokokkus gefunden werden können, schließt die Möglichkeit nicht aus, daß alle diese Bakterien nur eine sekundäre Rolle spielen, und daß der eigentliche Krankheitserreger noch gar nicht bekannt ist, ähnlich, wie es bei der Streptokokkeninfektion beim Scharlachfieber der Fall ist. Wie sich weiterhin auch diese Frage gestalten möge, jedenfalls verdient nach den jetzigen Erfahrungen der Meningokokkus Weichselbaum (s. Lit.-Verz.), für den dieser Forscher neuerdings als Erreger der uns hier interessierenden Form der Cerebrospinalmeningitis eingetreten ist, alle Beachtung. Es ist in ätiologischer Beziehung mit ihm zu rechnen, wenn man ihn — worauf wir später zurückzukommen haben werden — bei der Lumbalpunktion in der bald trüben, bald eitrigen Punktionsflüssigkeit nachzuweisen vermag. Wir wissen dann, daß es sich um einen durch diesen Mikroparasiten, wenn auch nicht allein veranlaßten, so doch irgendwie beeinflußten Entzündungs- bzw. Eitrungsprozeß in den Meningen handelt, um eine Krankheit, die man, wogegen sich wohl nichts einwenden läßt, in diesem Sinne immerhin als Weichselbaum'sche Meningitis bezeichnen darf, wie man dies auch mannigfach tut. Es entspricht jedenfalls dieses Nomen morbi den landläufigen gegenwärtigen Vorstellungen über die Pathogenese dieser Krankheit. Übrigens findet sich dieser Meningokokkus, wie Weichselbaum selbst angegeben hat, bei einer nicht geringen Zahl von Gesunden und besonders in dem Nasensekret von solchen Individuen, welche mit an Meningitis erkrankten Personen in Verkehr gestanden haben. Um die Bedeutung einzelner in vieler Beziehung ähnlicher Mikroorganismen richtig zu würdigen, bedarf es weiterer Prüfungen. Obgleich z. B. die Meningokokken mit den Gonokokken und einigen anderen Kokkenarten eine gemeinsame Gattung bilden, vermochte doch die Verimpfung sowohl der Weichselbaum'schen, als vor allem auch der vom Gonokokkus bakteriologisch nicht unterscheidbaren Meningokokkenart, die auf keinem der gebräuchlichen Nähr-

böden wächst, in der menschlichen Harnröhre keine Gonorrhöe zu erzeugen. An ihrer Artverschiedenheit ist dennoch nicht zu zweifeln (vgl. Zupnik Lit.-Verz.). Beachtenswert für die ätiologische Bedeutung des Weichselbaum'schen Meningokokkus sind die Tierversuche Flexner's (s. Lit.-Verz. Flexner 1 und 2), die derselbe an Meerschweinchen und Affen anstellte, durch welche die entzündungserregende Eigenschaft dieser Mikroben erwiesen wurde, durch deren Einspritzung in den Wirbelkanal der beiden Tierarten mit Hilfe der Lumbalpunktion bei Affen eine Meningitis cerebrospinalis bewirkt wurde, wofern große Dosen angewandt wurden. Heubner (Deutsche med. Wochenschr. 1896) gelang es übrigens bereits durch intradurale Injektion einer Bouillonkultur des Meningococcus intracellularis bei 2 Ziegen Cerebrospinalmeningitis experimentell zu erzeugen. Außerdem kommt die Krankheit in weitaus den meisten Fällen in enzootischer, selbst epizootischer Verbreitung unter den Haustieren, besonders bei Pferden und Schafen, sodann bei Rindern, Ziegen, Hunden, und zwar vorwiegend bei jungen Tieren, vor. Es scheint besonders eine enzootische Verbreitung im Frühjahr vorzukommen. Zum ersten Male soll die Cerebrospinalmeningitis bei Tieren in der Mitte des vorigen Jahrhunderts in Amerika aufgetreten sein, die ersten deutschen Berichte wurden etwa ein Jahrzehnt später erstattet. 1876 herrschte diese Seuche in Ägypten, in der Umgebung von Kairo starben allein mehr als 5000 Pferde, 700 Maultiere und 200 Esel. In neuerer Zeit sind vereinzelte Epidemien in Schlesien, Ungarn und Rußland beschrieben worden (cf. Friedberger und Fröhner Lit.-Verz.).

Die Kompliziertheit der Lehre von den Erregern der übertragbaren Genickstarre ergibt sich übrigens aus den folgenden Ausführungen Weichselbaum's (Lit.-Verz.). Er fand bei dieser Form der in großen Epidemien auftretenden Meningitis cerebrospinalis seinen als Diplokokkus (oder in Tetraden) vorkommenden Gram negativen Diplococcus intracellularis meningitidis, bei ganz kleinen Epidemien fanden sich auch der Diplococcus pneumoniae s. lanceolatus und der Streptococcus mucosus. Bei der akuten Lepto meningitis konnten sonst noch vornehmlich als Erreger nachgewiesen werden der Strepto- und Staphylococcus pyogenes, der Bazillus der Influenza, der Pneumonie, des Typhus abdomin., des Bacillus coli communis, des Bacillus mallei, pestis, Fränkel-Welch. Bei der epidemisch auftretenden Meningitis cerebrospinalis erachtet Weichselbaum Misch- und Sekundäraffektionen für nur recht selten, und zwar mit dem Diplococcus der Pneumonie, dem Strepto-

und Staphylococcus pyogenes, dem Streptococcus mucosus und dem Typhusbazillus.

Pathologisch-Anatomisches.

Wir haben uns bereits mit der Frage beschäftigt, ob die übertragbare Genickstarre eine alte oder erst eine seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts existierende Krankheit ist. Soviel ist jedenfalls von Interesse, daß der Altmeister der pathologischen Anatomie C. Rokitansky[1]) der übertragbaren Genickstarre keinen selbstständigen Platz in dem nosologischen System eingeräumt hat. Sie ist für ihn eine Art der Leptomeningitis der Konvexität des Gehirns, von der sie sich in der Regel an Intensität abnehmend auf die Pia der Basis und unter Umständen auch auf die Pia mater spinalis fortsetzt. Bei dieser Entzündung, die primär oder sekundär auftreten kann, wird in dem Piagewebe ein gelbes oder gelbgrünlich eitriges Exsudat zunächst an der Konvexität des Gehirns in wechselnder Menge und Ausdehnung abgesetzt. Ist diese Entzündung eine primäre, so ist sie teils die gewöhnliche Folge von sog. Gehirnerschütterungen und Verletzungen des Gehirnes, teils tritt sie, wie Rokitansky, auf Forget[2]) sich beziehend, bemerkt, bisweilen epidemisch auf. Eigene Beobachtungen in dieser Beziehung scheint Rokitansky selbst trotz seines so großen Materials in Wien nicht gemacht zu haben.

Dagegen hat Felix Niemeyer im Jahre 1856 in seiner be-

---

1) C. Rokitansky, Lehrbuch der pathologischen Anatomie 3. Aufl. Bd. 2 Wien 1856 p. 410.

2) C. Forget, Relation de l'épidémie de méningito encéphalo-rachidienne, observée à la clinique médicale de la faculté de Strasbourg en 1841. Gaz. médic. de Paris 1842 T. X Nr. 15 p. 225, Nr. 16 p. 257, Nr. 19 p. 289, Nr. 25, p. 385. In dieser Zeit hat, wie Ferrus in der Sitzung vom 6. Sept. 1842 in der Pariser Akademie berichtet, die Cerebrospinalmeningitis wieder in epidemischer Ausbreitung wie an verschiedenen anderen Orten auch in Nancy geherrscht und ist von Rollet beschrieben worden (vgl. Gaz. médic. de Paris 1842 p. 589). Ferner wird ebendaselbst (p. 634) auf Veröffentlichungen von Chauffard und Cayol hingewiesen, welche über Epidemien der Meningitis berichteten, die gleichzeitig im Jahre 1840 und 1841 in Avignon u. Strassburg geherrscht haben. Daselbst ist auch von einer Epidemie die Rede, welche in den südlichen Provinzen Italiens in den Jahren 1840 und 1841 aufgetreten und als Typhus convulsif épidémique bezeichnet worden ist. Bei allen diesen Epidemien hat es sich immer um dieselbe Krankheit gehandelt. Forget verweist noch auf folgende Epidemieberichte: Faure-Villar, Über die Epidemie in Versailles (Journ. de méd. milit. 1841), Lefèvre, Über die Epidemie in Rochefort (Annales maritimes 1840), Wünschendorff, Thèse. Strasbourg 1841.

reits citierten auf der Grundlage von 15 Leicheneröffnungen frischer Fälle, die aus der damaligen Badenser Epidemie zu seiner Verfügung standen, den Sektionsbefund bei der übertragbaren Genickstarre übersichtlich geschildert und überdies das Gesamtergebnis folgendermaßen zusammengefaßt. Er gibt als konstanten Befund eine Meningitis cerebralis mit eitriger Exsudation in die subarachnoidealen Räume an. Während die sporadische Meningitis mit eitrigem Exsudat auf die Konvexität, die tuberkulöse Meningitis auf die Basis mehr oder weniger beschränkt zu sein pflegt, wird bei der epidemischen Cerebrospinalmeningitis in der Regel eine größere Ausbreitung des Entzündungsprozesses, durch eine gleichzeitige Beteiligung der Konvexität und der an der Basis gelegenen Teile beobachtet. Während im Gegensatz zu der tuberkulösen Basilarmeningitis fast nie ein massenhaftes seröses Transsudat in den Ventrikeln gefunden wird, findet man bei der epidemischen Form nur zuweilen, aber keineswegs häufig, den Entzündungsprozeß und die eitrige Exsudation auf das Ependym der Ventrikel und die Plexus chorioidei verbreitet. In der Mehrzahl der Fälle ist mit der Meningitis cerebralis eine Meningitis spinalis verbunden. Das Produkt derselben ist teils als ein eitriges Fluidum in dem subrachnoidealen Raume enthalten, teils infiltriert es als ein sulzig-eitriges Exsudat das Gewebe der Pia mater.

In der Regel findet sich im unteren Teile des Ileum Hyperämie und stellenweise Ekchymosierung der Schleimhaut, sowie eine mäßige Schwellung der Follikel, also die Zeichen eines ziemlich intensiven Katarrhs. Dieser Befund kann eine Komplikation darstellen, hängt aber vielleicht von der während des Lebens eingeschlagenen Behandlung, von der Darreichung starker Laxantien, namentlich großer Dosen Calomel ab.

Auf der äußeren Haut findet man sehr häufig eingetrocknete Herpesbläschen und zuweilen zerstreute Petechien. Die übrigen Organe bieten, abgesehen von zufälligen Komplikationen, keine besonderen Veränderungen dar. Die Milz ist nicht vergrößert, ihre Konsistenz ist die normale, Leber und Nieren zeigen keine pathologischen Veränderungen. Das Blut enthält nur lockere dunkel gefärbte Koagula, keine entfärbten Fibringerinnsel.

Was die pathologisch-anatomischen Verhältnisse und die Infektionswege bei der übertragbaren Genickstarre, wie sie sich bei

deren gegenwärtiger epidemischer Ausbreitung im oberschlesischen Industriebezirk herausstellten, anlangt, so sind dieselben im Auftrage des Kgl. preuß. Ministeriums für geistliche usw. Angelegenheiten von Westenhoeffer studiert worden und zwar liegen seinen Mitteilungen eine größere Zahl Sektionen von Kindern unter 10 Jahren und eine kleinere von Erwachsenen von 18—44 Jahren zugrunde. Über die Erkrankung des Nasenrachenraumes ist bereits oben berichtet worden, die Nebenhöhlen desselben: Highmor's- Keilbein-, Paukenhöhlen, sowie die Sella turcica und endlich die große Schädelhöhle nehmen an der Erkrankung in ganz gleichwertiger Weise teil.

In zwei Fällen, in denen der Tod nach wenigen Stunden eintrat, wurde von einer Meningitis nichts gefunden. Daß es sich aber um eine solche handelte, dafür sprachen sowohl die klinischen Erscheinungen, als auch der Befund im Nasenrachenraum. Die Meningitis scheint in der Gegend der Hypophysis zu beginnen und entsteht auf lymphogenem Wege. Übrigens ergaben sich bei den Sektionen die verschiedensten Phasen der Meningitis bis zu der „grünen Haube" über dem ganzen Gehirn. Die Fossa Sylvii wird im Gegensatze zu der tuberkulösen bei der übertragbaren Genickstarre mehr oder weniger vom Exsudat freigelassen. Nie findet sich das letztere in der Tiefe der Furchen des Gehirns, sondern es bleibt immer an der Oberfläche und in den Subarachnoidealräumen. Wenn die Kinder nicht in dem akuten Stadium sterben, so entwickelt sich bei ihnen ein enormer Hydro- oder Pyocephalus. Das Verhalten des Hirnkortex ist wechselnd und schwankt in den verschiedenen Fällen zwischen intensiver Hyperämie und Anämie.

Was die übrigen Organe anlangt, so fand sich eine mehr oder weniger starke Milzschwellung, eine in ihrer Intensität schwankende Nephritis, trübe Schwellung des Herzens und der Leber, also ganz wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten. Außer der geschwollenen Rachentonsille konstatierte man bei fast allen Kindern im Anschluß an die Rachenaffektion nicht nur manchmal bis zu Pflaumengröße geschwollene Lymphdrüsen am Halse, sondern außerdem im ganzen Körper besonders auch im Mesenterium, im Darme eine Schwellung der solitären Follikel und der Peyer'schen Haufen. Die Mehrzahl der Kinder hatte auffallend große Thymusdrüsen. Von den Erwachsenen hatte auch eine große Zahl noch persistierende Thymusdrüsen. Erwachsene und Kinder, die dieser Krankheit verfallen, haben im wesentlichen eine lymphatische Konstitution.

Der Leser wird, ohne daß ich nötig habe in weitläufige epikritische Betrachtungen mich zu vertiefen, bei dem Vergleich dieser Befunde sehr bald gewahr geworden sein, daß der übertragbaren Genickstarre gegenüber dem auf anderer ätiologischer Basis entstehenden Meningitiden manche Besonderheiten zukommen, welche übrigens nicht zu allen Zeiten gleichartig zu sein brauchen, und daß auch in ein und derselben Epidemie bei den einzelnen Fällen keine absolute Konstanz gewisser Veränderungen zu bestehen braucht. Betreffs des negativen Befundes, der uns gelegentlich bei sehr rapide verlaufenden Fällen bei der Untersuchung der Schädel- und Rückenmarkshöhle begegnen kann, verdient eine Mitteilung von Krönig (s. Lit.-Verz.) besondere Erwähnung. Es handelt sich um einen in der Berliner mediz. Gesellschaft (März 1898) demonstrierten Fall. Die 24 Stunden vor dem Tode mittels der Lumbalpunktion gewonnene Flüssigkeit enthielt zahlreiche Eiterkörperchen, in denen der Diplokokkus Jäger eingeschlossen war. Bei der Autopsie aber fand v. Hansemann keine Spur von fibrinös-eitrigem Exsudat, sondern lediglich eine blutige Flüssigkeit. Ähnliche Beobachtungen hat Laveran (a. a. O. S. 660) mitgeteilt. Hierbei ist es von großem Interesse, daß er meint, es handle sich bei diesen Fällen um ungenaue Beobachtungen. Als bemerkenswert mag hier noch der Befund Laveran's hervorgehoben werden, daß er mehrfach die Mandeln mit kleinen Abszessen durchsetzt fand. Seine eigenen in Metz gemachten Beobachtungen werden durch anderweitige gleichartige von Faure aus Versailles stammende bestätigt. In der Milz, der Leber und den Nieren erwähnt Laveran keine bemerkenswerten Veränderungen. Dagegen wurden nach den Angaben von Laveran in Metz, in Constantine, in Paris und Straßburg mehrfach den Tod beschleunigende Komplikationen mit Perikarditis, und in der Epidemie im Großherzogtum Baden mehrere Fälle von komplizierender Endokarditis beobachtet. Auch in den Pleuren wurden an mehreren Orten entzündliche und sogar machmal serös-eitrige Ergüsse konstatiert.

Klinisches.

Symptomatologisches.

Die Zeit, welche zwischen der Einwanderung der pathogenen Organismen sei es durch die Nasenrachenhöhle sei es auf irgendeinem anderen Wege zu den Meningen, bis zu dem Auftreten der ersten Symptome der kontagiösen Cerebrospinalmeningitis, d. h.

zwischen der Aufnahme der Krankheitskeime in den Körper und dem Auftreten der ersten Symptome der Krankheit selbst verstreicht, also die Dauer des sog. Latenzstadiums oder des Inkubationsstadiums der übertragbaren Genickstarre ist noch nicht sicher festgestellt. Gewöhnlich wird angenommen, daß ihre Dauer 2 bis 3 Tage beträgt. Es ist aber durchaus nicht unwahrscheinlich, daß die Periode der Inkubation manchmal von weit kürzerer Dauer ist und nur einige Stunden lang dauert. Von Altmann (s. Lit.-Verz.) wird dieselbe als in weiten Grenzen schwankend, zwischen $1\frac{1}{2}$, 4, 6, 8 bis 10 Tagen angegeben. Richter gibt, wie Westenhoeffer berichtet, die durchschnittliche Inkubationsdauer in der jetzt herrschenden Epidemie in Oberschlesien auf 4 Tage an. Charakteristische, diese Periode sicher kennzeichnende Symptome existieren nicht.

Die Erscheinungen, welche sich, nachdem sich der Krankheitsprozeß in den Häuten des Zentralnervensystems und in diesem selbst lokalisiert hat, einstellen, lassen sich sämtlich auf die dadurch bedingten anatomischen Veränderungen zurückführen. Fast ausnahmslos wird der Beginn des Prozesses durch einen heftigen Schüttelfrost, der häufig von Erbrechen begleitet ist, angezeigt. Manchmal gehen demselben Klagen über Kopf- und Rückenschmerzen voraus, welche bereits auf die in der Schädelhöhle und dem Wirbelkanal begonnenen entzündlichen Prozeß hinweisen. Die mit dem einsetzenden Schüttelfrost beginnende, gewöhnlich erhebliche Temperaturerhöhung erreicht meist in dem weiteren Verlauf keine besondere Höhe. Viel seltener wird der Schüttelfrost bei dem Beginn der Krankheit vermißt, und man beobachtet nur wiederholtes Frösteln, es gibt indes auch vereinzelte Fälle, bei denen das subjektive Kältegefühl vollständig fehlt. Dem initialen Schüttelfrost geht bisweilen ein in leichten Kopf- und Rückenschmerzen bestehendes Vorläuferstadium vorauf. Tonsillen und Rachenschleimhaut sind dabei, indes nicht immer, gerötet und geschwollen. Die Kokken pflegen hier schon an dem 5. Krankheitstage zu verschwinden. Selten fehlen Schwindelgefühle. Auch in derselben Epidemie setzt die Krankheit nicht immer in der gleichen Weise ein. Raybaud bemerkt, daß in der von ihm beschriebenen Epidemie in Marseille 1900/1 die Krankheit gewöhnlich brüsk, manchmal aber auch mit Prodromen begann. In den ersten beiden Tagen übersteigt die Temperatur nur selten 39° um einige Zehntel Grad. Niemeyer berichtet sogar über einen Fall, bei welchem am zweiten Krankheitstage die Temperatur im Rektum nur 37,2° betrug. Zu dem

initialen Schüttelfrost gesellen sich sehr bald heftige, bei Beklopfen des Schädels sich stark steigernde Kopfschmerzen und Wiederholung des Erbrechens. Erstere gehören auch zu den konstantesten Symptomen der übertragbaren Genickstarre. Sie fehlen auch in manchen Epidemien, wie z. B. Niemeyer auf Grund von Erfahrungen aus der Badener Epidemie berichtet, sogar bei den Fällen nicht, bei welchen die Krankheit innerhalb weniger Stunden einen tödlichen Verlauf nahm. Es gibt aber auch Fälle von übertragbarer Meningitis cerebrospinalis, die Méningite foudroyante, wo die Kranken, ohne über Kopf- oder irgendwelche andere Schmerzen geklagt zu haben, plötzlich zu Boden stürzen und rasch zugrunde gehen. Bei den Kranken, welche genesen, scheint der Kopfschmerz bald nachzulassen und sogar manchmal rasch und vollständig zu schwinden. Fast gleichzeitig mit den Kopfschmerzen treten auch spontane Nacken- und Rückenschmerzen auf. Sie erreichen indes nur in vereinzelten Fällen die Intensität der Kopfschmerzen. Manchmal werden sie nur bei Druck auf die Dornfortsätze der Wirbelsäule geklagt, der übrigens den Schmerz stets zu steigern pflegt.

Das bereits erwähnte initiale Erbrechen ebenso wie die ihm vorhergehende Übelkeit und ein heftiger Schüttelfrost pflegen nicht nur die übertragbare Genickstarre einzuleiten, sondern diese Symptome wiederholen sich gar nicht selten im Verlauf der ersten Krankheitstage mehrere Male. Indem sich gleichzeitig die bestehenden Kopfschmerzen sehr rasch zu einer sehr erheblichen Höhe steigern, wird der Patient sehr unruhig, wirft sich beständig herum. Die Pupillen sind meist abnorm eng. In den ersten drei Krankheitstagen entwickelt sich in manchen Fällen ein masernartiges oder auch ein roseolöses Exanthem. Häufiger aber entstehen Eruptionen von Herpesbläschen, und zwar begegnen wir ihnen nicht nur, wie gewöhnlich in der Umgebung des Mundes, sondern auch an anderen Körperstellen. Es wird sogar von einer zosterartigen Entwicklung des Herpes berichtet. In seltenen Fällen entwickelt sich ausgebreitete Furunkulose. Das Bewußtsein kann dabei noch ungetrübt sein. Bereits am Ende des ersten oder zweiten Krankheitstages, selten später, zeigen sich die Anfänge des typischen aber doch nicht ganz konstanten, bei Säuglingen angeblich fehlenden Symptoms der Genickstarre, nach welcher die Krankheit den Namen „Genick- oder Nackenstarre“ führt. Der Kopf wird dabei krampfhaft nach rückwärts gezogen; die Klagen über heftige Kopfschmerzen dauern in der Regel nicht nur fort, sondern vom Kopfe aus verbreiten sie sich gewöhnlich sehr rasch

über den Nacken und Rücken. Damit erreicht meist die Unruhe der Patienten einen beträchtlichen Grad, das Bewußtsein trübt sich, es tritt geistige Verwirrung auf. Die Pupille bleibt noch immer meist sehr eng. Der Leib ist eingesunken, selten normal konfiguriert, noch seltener etwas aufgetrieben, und, nachdem gleichzeitig, mit meist sturzweise erfolgendem Erbrechen, aber in nur seltenen Fällen ein oder einige Male Durchfälle sich eingestellt haben, tritt, ebenso wie bei den sporadischen Meningitiden, in der Regel eine mehr oder weniger intensive Verstopfung ein. Um diese Zeit läßt sich eine Volumenszunahme der Milz[1]) nachweisen. Der Leib bleibt, bis die Krankheit ihren Höhepunkt erreicht hat, eingesunken, die Bauchmuskulatur erscheint dabei schlaff, auf die engen Därme zurückgesunken, nur, wenn der sich mehr und mehr steigernde Opisthotonus seine höchsten Grade erreicht hat, und der Thorax auf- und und rückwärts gezogen ist und der Rippenbogen dadurch weiter von der Symphyse sich entfernt, fühlt man die Bauchmuskeln gespannt.

Netter (s. Netter (2) Lit.-Verz. p. 281) vermag der Starre der Muskulatur des Nackens und Rumpfes übrigens keine absolute Bedeutung beizulegen. Einige seiner Kranken ließen sogar den Kopf derart nach vorn überfallen, als wenn die Nackenmuskulatur gelähmt wäre. Auch Göppert (s. Lit.-Verz.) gibt an, daß nur etwa die Hälfte der Fälle, ganz besonders die im Lebensalter unter einem Jahre — von 23 nur 8 —, die typische Nackensteifigkeit zeigten. Das Bewußtsein war frappierend lebhaft, die Nahrungsaufnahme namentlich im späteren Verlaufe bei $^2/_3$ der Fälle glänzend, so daß außer Fieber und Pulsbeschleunigung nichts anderes zu finden war (vgl. hierzu auch S. Progulski, s. Lit.-Verz.).

Die Puls- und die Atmungsfrequenz, welche im Beginn der Erkrankung bereits mäßig, auf 80 bis 100 Schläge, bzw. auf 30 bis 40 Atmungen in der Minute gesteigert sind, werden im weiteren Verlauf noch mehr, auf 120 und darüber, bzw. auf mehr als 40 Respirationen vermehrt. Dabei bleibt die Temperatur immer noch verhältnismäßig niedrig, d. h. um 39° herum, aber steigt auch manchmal auf 40° oder selbst darüber. Zuweilen kommen bei verhältnismäßig niedriger Körpertemperatur sehr erhebliche Beschleunigungen der Pulsfrequenz vor. Arhythmische Herztätigkeit wird sehr häufig beobachtet. Selten ist dagegen eine namhafte Ver-

1) Aus der oben gegebenen Darstellung der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der übertragbaren Genickstarre ergibt sich, daß keineswegs in allen Epidemien Vergrößerungen der Milz konstatiert werden.

langsamung der Pulsfrequenz im Beginn der Erkrankung. Zu den im Verlaufe des 1. oder 2. Krankheitstages aufgetretenen tetanischen Krämpfen des Nackens und der daran sich anschließenden der Rückenmuskeln gesellen sich in manchen Fällen außerdem bisweilen hochgradige Anfälle von Trismus, welche gewöhnlich sehr bald sich mehr und mehr steigern. Diese Erscheinungen seitens der Nacken- und Rückenmuskulatur usw. koinzidieren meist ebenmäßig mit der Druckempfindlichkeit der Wirbelsäule. Wenn sich die Krankheit längere Zeit hinzieht, kann der Rückenschmerz und seine Steigerung bei dem Versuch die Wirbelsäule zu bewegen bisweilen wochenlang andauern. Neben dem in den meisten Fällen infolge der Kontraktur der Nacken- und Rückenmuskulatur entstehenden hochgradigen Opisthotonus pflegt vollständiger Verlust des Bewußtseins zu bestehen, wobei indes die Patienten aber nicht in Ruhe verharren, sondern sich beständig im Bett herumwerfen. Man findet dabei die Pupillen meist noch immer eng. Der Stuhl ist angehalten geblieben. Es besteht Lähmung des Sphincters oder des Detrusor der Harnblase oder beider. Stuhl und Harn gehen auf der Höhe der Krankheit unwillkürlich ab. Bisweilen besteht ausschließlich Ischurie, und die Blase muß mit dem Katheter entleert werden. Albuminurie besteht keineswegs konstant, findet sich indes in einer Reihe von Fällen. Infolge der Stellung des Kopfes und mehr noch durch den zu der Genickstarre hinzutretenden, auf die gesamte Rückenmuskulatur sich ausdehnenden Opisthotonus, vermögen die Kranken nicht die Rückenlage einzuhalten und müssen eine Seitenlage einnehmen. Im Bereich der Extremitäten findet man neben wechselnden Kontrakturen und vereinzelten Zuckungen mehr oder weniger oft die sogenannte Kernig'sche Flexionskontraktur (s. Lit.-Verz.), wobei an dem sitzenden oder aufgesetzten Kranken die Beine im Knie nicht mehr gestreckt werden können. Raybaud sowie auch Vedel (s. Lit.-Verz.) legt diesem Symptom die größte Bedeutung bei. Auch die Gelenke werden bisweilen beteiligt, indem sich bald nur in vereinzelten, bald in mehreren Gelenken, teils seröse, teils eitrige Ergüsse entwickeln. Netter (s. Netter 1 u. 2 Lit.-Verz.), der übrigens das Kernig'sche Symptom bei dieser Form der Cerebrospinal-Meningitis für fast konstant erachtet, fand dabei auch Gelenkveränderungen, und bei einem Fall von leichter Ellbogengelenkentzündung konnte er in der trüben Synovia Meningokokken konstatieren. Bei den tödlich verlaufenden Fällen verliert sich bisweilen die Genickstarre und auch der Opisthotonus einige Tage vor dem Tode. Meistenteils aber ist dies nicht

der Fall, fast stets hält die Starre bis zum Tode an. Dies gilt nicht nur von den rasch letal verlaufenden Fällen, sondern auch von denen, welche nach einem protrahierten Verlaufe der Krankheit erliegen. Im Vergleich mit der Häufigkeit der tetanischen Krämpfe treten bei der epidemisch auftretenden übertragbaren Cerebrospinalmeningitis auch epileptiforme Konvulsionen im weiteren Verlauf, namentlich im zarten Kindesalter, nicht selten auf. Indessen beobachtet man sie auch bei Erwachsenen und sie können gelegentlich einmal sogar zu den frühzeitig auftretenden und hervorstechendsten Krankheitssymptomen gehören.

Es kommen übrigens zahlreiche Fälle vor, bei denen im ganzen Verlauf keinerlei motorische Lähmungserscheinungen sich entwickeln. Freilich fehlt es auch nicht an Beobachtungen, in denen dieselben in der verschiedensten Ausdehnung auftreten. Es kommen gelegentlich Lähmungen im Gebiete einzelner Hirnarterien vor, so z. B. der Augenmuskeln, des Facialis, der Portio minor des 3. Astes des Quintus, des Hypoglossus, des Glossopharyngeus. Schielen gehört zu den frühzeitigsten und häufigsten Krankheitserscheinungen. Die Pupillen, welche bis dahin abnorm eng waren, werden jetzt meist ungleich weit. Es kommen aber auch Hemiplegien, Paraplegien sowohl der unteren wie der oberen und beider vor, bei den letzteren ist gewöhnlich die Lähmung der unteren Extremitäten intensiver, als die der oberen. Es kommt aber auch das Umgekehrte vor. Ich erinnere mich lebhaft eines einen Droschkenkutscher in Breslau betreffenden Falles, welcher nach einer sonst gut zur Heilung gekommenen übertragbaren Genickstarre eine starke Paraparese der unteren Extremitäten zurückbehielt und nur mit Unterstützung und großer Anstrengung vom Kutscherbock herunter und mit noch größerer auf denselben hinaufgelangen konnte. Allmählich ist der Patient auch von dieser Lähmung wieder vollkommen genesen. Wie die motorische, wird auch die sensible Sphäre bei der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis mehr oder weniger geschädigt. In den meisten Fällen ist in den ersten Tagen der Krankheit, bisweilen auch während deren ganzem Verlauf jede unsanftere, bisweilen überhaupt jede Berührung der Kranken äußerst empfindlich. In einzelnen Fällen wird auch eine Herabsetzung oder gar eine Aufhebung des Gemeingefühls beobachtet. In den späteren Perioden der Krankheit sind oft die Hautreflexe nicht nur herabgesetzt, sondern völlig erloschen, desgleichen die anfangs fast stets gesteigerten Sehnenreflexe. Abgesehen von den erwähnten Hyperästhesien und Hyperalgesien beobachtet man zwar nicht häufig schmerz-

hafte Empfindungen in den Extremitäten. Die Kranken klagen, daß die Schmerzen von dem Rücken in die Arme oder die Beine oder in beide ausstrahlen. Die in den Armen auftretenden Schmerzen machen sich manchmal bei jeder leisen Bewegung der Halswirbelsäule in unliebsamster Weise bemerkbar. Was das Verhalten der psychischen Tätigkeit betrifft, so ist im Beginne der Krankheit das Bewußtsein noch ungetrübt, und die Patienten vermögen sogar über ihren Zustand vollkommen befriedigende Auskunft zu geben. Bald aber werden sie so unruhig und ihre Beschwerden, die Kopfschmerzen usw. steigern sich derartig, daß die Kranken nicht nur unlustig, sondern durchaus unfähig sind, auf die ihnen vorgelegten Fragen einen zufriedenstellenden Bescheid zu geben. Die sich stetig steigernde, durch fortdauerndes, kaum durch minutenlange Pausen, unterbrochen durch beständiges Herumwerfen im Bett sich kennzeichnende Unruhe der Patienten, bei der sie beständig Gefahr laufen, aus dem Bett zu fallen, ist für die Krankheit im allgemeinen charakteristisch. Die Klagen über heftige Kopfschmerzen werden bald durch Delirien unterbrochen. Erfolgen auf Fragen überhaupt noch Antworten, so sind sie nicht zutreffend, oder völlig konfus. Dann erhält man überhaupt, auch auf intensives Anrufen des Patienten, keine Antworten mehr. Die lauten Delirien verstummen, und endlich macht die Unruhe, die in dieser Aufregungsperiode am längsten anzuhalten pflegt, einem tiefen Stupor und einem ausgesprochenen Koma Platz. Wenngleich die Dauer der einzelnen Phasen der Exaltations- und Depressionszustände mannigfach wechseln, so ist die Reihenfolge der geschilderten Symptome fast stets die gleiche. Auch eine Beteiligung der Nieren wird bei dieser Form der Cerebrospinalmeningitis gelegentlich beobachtet. Netter konstatierte hierbei nicht nur die bereits erwähnte Albuminurie, sondern auch Hämaturie und ausgesprochene Nierenveränderungen; er verlangt, daß in den Fällen, in denen die Untersuchung der Lumbalflüssigkeit mikroskopisch und kulturell ergebnislos verläuft, in gleicher Weise neben dem Blut und dem Nasenschleim — die Nase bildet meist die Haupteingangspforte für die Krankheitserreger — auch der Urin untersucht werden müsse. Häufig gesellen sich Erkrankungen der Atmungsorgane, besonders Bronchitis, die sich bisweilen mit Bronchiolitis und katarrhalischer Pneumonie vergesellschaften, hinzu. In solchen sekundär auftretenden Bronchopneumonien hat Robinson (s. Lit.-Verz.) lediglich Eiter erregende Kokken gefunden. Bisweilen handelt es sich auch um fibrinöse Pneumonien. Der tiefe Sopor, in dem der bewußtlose Kranke sich

befindet, ist mit stöhnenden Atemzügen, die in solchen Fällen von Rasselgeräuschen begleitet sind, verbunden, und unter den Symptomen eines akuten Lungenödems tritt der Tod ein, dem bisweilen eine beträchtliche Steigerung der Körpertemperatur vorhergeht. Am Ende des Lebens entwickeln sich bisweilen ausgedehnte Purpuraflecken (cf. Wright Lit.-Verz.). Ferner wird Dekubitus sub finem vitae nicht selten beobachtet. Diese schweren Symptome treten in manchen Fällen auch in früheren Stadien in einer sehr bedrohlichen Weise auf. Besonders kann bereits am 1. Krankheitstage das Bewußtsein schwinden, ein heftiger tetanischer Krampf in Nacken- und Rückenmuskulatur beginnen und endlich nach einem sehr stürmischen Verlauf der Tod am 1. oder 2. Krankheitstage eintreten. Nicht in allen Fällen nimmt die Krankheit, wenn sie in der hier geschilderten Weise begonnen hat und in den ersten Tagen verlaufen ist, einen tödlichen Verlauf. Als günstige Zeichen sind trotz der weiter bestehenden Klagen über Kopf- und Rückenschmerzen und der Starre der Nacken- und Rückenmuskeln das Nachlassen der vorher beschriebenen Unruhe mit dem unaufhörlichen Herumwerfen im Bett und das Klarerwerden des Bewußtseins anzusehen. Macht die Besserung weitere Fortschritte, so genügen bisweilen unter typischem Abfall des Fiebers wenige Tage, um alle Symptome zum Verschwinden zu bringen und die freilich manchmal lange sich hinziehende Rekonvalescenz einzuleiten. Abgesehen von den bereits erwähnten, übrigens keineswegs häufigen Paraparesen der Beine und anderen im Verlauf der Krankheit aufgetretenen motorischen Lähmungen bleiben bisweilen auch andere Störungen nach der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis zurück. Was zunächst die Lähmungen anlangt, so werden sie meist dauernd, wenn sie in den ersten Monaten der Rekonvalescenz nicht rückgängig werden. Von anderen infolge der Affektion des Zentralnervensystems und seiner Nerven entstandenen Krankheitssymptomen, die in einer Reihe von Fällen nicht rückgängig werden, seien erwähnt Störungen der Sprache, besonders die Aphasie, dauernde Kopfschmerzen, beständiger Schwindel und mannigfache Neuralgien. Widal's (s. Lit.-Verz.) Erfahrungen gehen dahin, daß die infolge dieser Meningitisform zurückbleibenden nervösen Folgeerscheinungen im allgemeinen geringfügiger Natur sind und lediglich in einigen krampfhaften Erscheinungen, einer Änderung der Charaktereigenschaften, Anfällen von Kopfschmerzen und einer wechselnden Verschiedenheit der Pupillen bestehen.

Insbesondere verdienen aber Beachtung die oft sehr schweren

zurückbleibenden Störungen des Gesichts- und des Gehörsinnes. Fassen wir die in dieser Beziehung seitens der genannten Sinnesorgane im Verlauf der übertragbaren Genickstarre zur Beobachtung gelangenden Anomalien zusammen, so ergibt sich für das Auge folgendes. Über das Verhalten der Pupillen und die Augenmuskellähmungen ist bereits oben kurz berichtet worden. Von ihnen mag die Ptosis auf einem oder auf beiden Augen die häufigste unter den hier in Betracht kommenden Augenmuskellähmungen sein. Die überdies dabei infolge des Schielens auftretenden entsprechenden Doppelbilder, welche als Residuen zurückbleiben, veranlassen häufig eine Störung des Sehvermögens. Bindehautentzündungen fehlen selten völlig, bisweilen sind sie mit Chemosis vergesellschaftet. Ferner werden auch auf infektiöser Basis zustande kommende Entzündungen des Gewebes in der Orbita beobachtet. Außer diesen außerhalb des Bulbus entstehenden Entzündungen veranlaßt die übertragbare Cerebrospinalmeningitis auch mehr oder weniger schwere entzündliche Prozesse des ganzen Augapfels und seiner einzelnen Teile. Hierher gehören die Keratitiden, welche mit intensiver Hyperämie des Auges und schleimig-eitriger Absonderung der Bindehaut beginnend, in wenigen Tagen zu Erweichung der Cornea und zu Hypopion führen können. Solche Entzündungen können nichtsdestoweniger in Heilung übergehen. Man beobachtet überdies auch partielle oder auch totale Erblindungen bei der übertragbaren Genickstarre infolge direkter Schädigungen des Opticus usw. (s. u.). Desgleichen wird Schwerhörigkeit bis zu vollständiger Taubheit bald nur auf dem einen, bald aber auch auf beiden Ohren und zwar in verhältnismäßig zahlreichen Fällen beobachtet. Sie tritt bisweilen frühzeitig, bisweilen in späteren Stadien der Krankheit auf. Die Taubheit kann in den genesenden Fällen die Krankheit überdauern. Bei jungen Kindern wird nachher die totale Taubheit von Taubstummheit gefolgt. Während ein Teil der das Seh- und das Gehörorgan schädigenden Prozesse direkt von der Meningitis, d. h. durch die Schädigung z. B. die Kompression des N. opticus und N. acusticus durch eitriges Exsudat zustande kommen, treten bei der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis auch infektiöse Prozesse im Auge und im Gehörapparat auf. Von ersteren habe ich bereits gewisse Bindehautentzündungen und solche des Orbitalgewebes erwähnt. Hierher gehören ferner wohl auch der größte Teil der wahrscheinlich nicht durch Fortleitung, sondern augenscheinlich auf metastatischer Basis entstehenden Fälle von Chorioiditis und Retinitis, bzw.

Panophthalmitis. Bovier-Lapierre (s. Lit.-Verz.) hat betreffs der gelegentlich bei der übertragbaren Meningitis cerebrospinalis vorkommenden durch den gleichen Krankheitserreger wie sie selbst veranlaßte Panophthalmitis hervorgehoben, daß sie insofern wichtig sei, als sie bei einem latent verlaufenden derartigen meningitischen Prozeß auf diesen hinweist. Bei dieser Panophthalmie, besonders bei der durch Pneumokokken veranlaßten sind eine plötzlich auftretende seröse Chemosis, nur mäßige Schmerzen, geringe Neigung zur Perforation und das Befallenwerden nur eines Auges die gewöhnlichen Charaktere. Die Prognose dieser Augenaffektion hängt nach Bovier-Lapierre von der Intensität der Meningitis, aber nicht von der des lokalen Prozesses am Auge ab. Was die Ätiologie dieser Panophthalmien betrifft, so handelt es sich nach Bovier-Lapierre's Erfahrungen bei einigen um bakterielle Embolien in die Retinal- oder die Chorioidealgefäße, die mit der Infektion der Meningen Hand in Hand gehen, in der Regel aber um die Wanderung der krankhaften Keime durch die Scheide des Nerv. opt. bis zum Bulbus. Bei den die übertragbare Genickstarre komplizierenden eitrigen Konjunktivitiden hat Robinson in dem Eiter gar nicht selten den Weichselbaum'schen Meningokokkus beobachtet.

Im Gehörorgan hat man bei der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis nicht nur mehrfach eitrige Otitis media, sondern auch eine von den Schläfenbeinen sich auf den Nerv. acusticus und auf das Labyrinth nicht selten übergreifende Entzündung beobachtet. Wie häufig und zu welchem Zeitpunkt die infolge der Erkrankung der betreffenden Sinnesnerven Seh- und Gehörstörungen auftreten, ist wegen der vorhandenen Störung des Bewußtseins meist nicht aufzuklären. Indes muß dies wohl jedenfalls ziemlich häufig geschehen, wie sich aus der immerhin verhältnismäßig großen Zahl solcher Störungen bei den die Krankheit Überlebenden entnehmen läßt.

Was nun speziell den Verlauf und die Dauer der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis betrifft, so möge den darüber bereits gemachten Angaben noch folgendes hinzugefügt werden. Vorausgeschickt mag werden, daß, wie u. a. Reybaud betreffs der Marseiller Epidemie berichtet, foudroyante, mangelhaft entwickelte (forme fruste), mittlere, schwere, prolongierte Formen, und solche mit Nachschüben bei ein und derselben Epidemie nebeneinander vorkommen. In der erwähnten Epidemie in Marseille kamen auch häufige und schwere Komplikationen und Nachkrank-

heiten in Form motorischer, sensibler und psychischer Störungen vor. Es ist betreffs einzelner Fälle mit foudroyantem Verlauf von einer Gesamtdauer der Krankheit von 6 bis 8 Stunden berichtet (Meningitis cerebrospinalis siderans s. fulminans) worden. In der Regel tritt der Tod schon im Verlauf der ersten 5 bis 6 Tage ein. Bei einem von J. McCrac (s. Lit.-Verz.) beschriebenen Falle trat der Tod nach 20 Stunden ein, und die Lumbalpunktion ergab eine an Meningokokken so reiche Flüssigkeit, daß man Trippereiter vor sich zu haben glaubte. Es kommt eine übertragbare Meningitis cerebrospinalis mit Rückfällen vor, die teils schwer und akut einsetzen und einen unglücklichen Ausgang haben, teils auch milder verlaufen, indem sie sich durch eine im allgemeinen langsamere Entwicklung in Intensität und Dauer wechselnden Exazerbationen und vollständigen Remissionen mit einer mittleren Dauer von 8 bis 10 Tagen charakterisieren. Einzelne Remissionen können aber auch einen Monat und länger dauern. Während der Remissionen pflegen die Temperaturen zur Norm zurückzukehren und die Symptome können nahezu vollständig verschwinden. Es wird angegeben, daß, wenn man in solchen Fällen systematisch das Verhalten der Leukocyten und Mikroben untersucht hat, man manchmal den Eintritt eines Rückgangs vorhersagen könne. Solche Fälle scheinen übrigens bei einer geeigneten Behandlung eine Neigung zur Heilung zu haben. Die prolongierten Fälle können unter dem Einfluß von Nachschüben sich sehr lange hinziehen und schließlich doch mit Genesung enden.

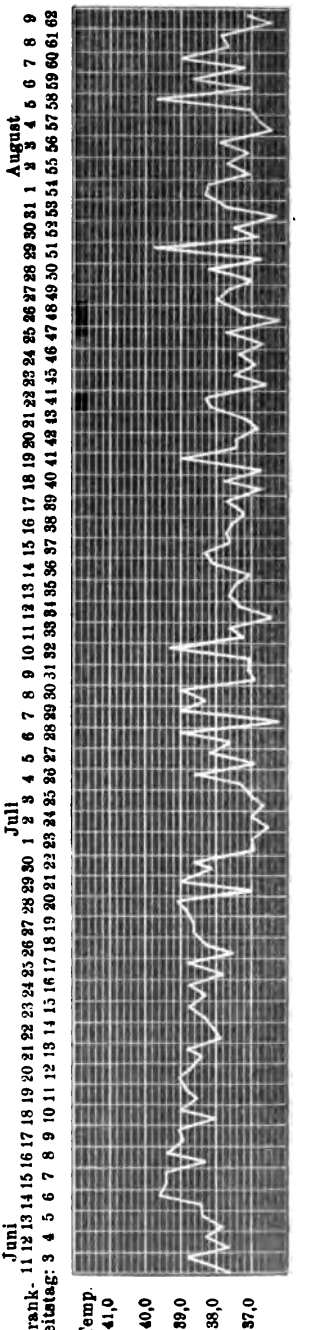
Einen solchen Fall, wie er jedenfalls in der Geschichte der Cerebrospinalmeningitis nicht zu den gewöhnlicheren Vorkommnissen gehört, habe ich beobachtet. Nachstehend möge über ihn berichtet werden.

Der 22 Jahre alte Studiosus der Naturwissenschaften Willy K. wurde am 11. Juni 1897 in die Göttinger medizinische Klinik aufgenommen und aus derselben am 23. Oktober desselben Jahres entlassen, er verweilte also im Krankenhause nahezu $4^1/_2$ Monate. Er war 2 Tage vor seiner Aufnahme mit einem dumpfen Gefühl im Kopf und anscheinend mit etwas Fieber erkrankt. Er fühlte sich am nächsten Tage außerordentlich elend und empfand heftige Schmerzen im Kopf und in den Beinen, hatte Frost und Hitze, aber schleppte sich dennoch den Tag hindurch weiter, machte sogar im Regen einen mehrstündigen Marsch gelegentlich einer wissenschaftlichen Exkursion und kehrte mit der Eisenbahn zurück. Auf dem Bahnhof brach er kraftlos zusammen. Es wurde konstatiert, daß der Kranke 40 ° Temperatur in der Achselhöhle hatte. Er hatte bereits an diesem Tage das Gefühl des Abgestorbenseins des rechten Arms und hatte auch während dieses Tages Erbrechen gehabt.

Er wurde daher am 11. Juni in die medizinische Klinik aufgenommen. Der Patient klagte hier über heftige Kopfschmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit und Kraftlosigkeit. Es bestand große Apathie, doch war das Sensorium im übrigen noch nicht schwer beeinträchtigt. Der Puls machte 88 Schläge in der Minute, die Temperatur in der Achselhöhle betrug 38,8°. Die Nacht vom 11. zum 12. Juni verlief unruhig, der Kranke hatte deliriert. Alles, was er inzwischen genossen hatte, war wieder erbrochen worden, dem Erbrechen war Übelkeit nicht vorhergegangen. In der rechten Lungenspitze bestand Dämpfung und nach dem Anhusten wurden daselbst in der Auskultation mehrfach Rasselgeräusche konstatiert. Die Dämpfung in der Milzgegend war vergrößert. Der Leib war fast kielförmig eingezogen, die Bauchdecken gespannt. Ileocöcalgurren. Am Halse einige kleine Lymphdrüsen. Erythem am Rumpf. Pulsfrequenz 68. Pupillen gleichweit, reagieren auf Lichteinfall. Keinerlei Zuckungen. In der Nacht vom 12.—13. Juni war der Schlaf verhältnismäßig gut, desgleichen in den nächsten beiden Nächten. Keine neuen Symptome sind hinzugekommen, vielmehr waren die Kopfschmerzen geringer. Am 15. trat aber geringe Steifigkeit in der Nackenmuskulatur auf, und das Sensorium war etwas benommen. Außerdem war wieder einige Male Erbrechen ohne vorausgegangene Übelkeit aufgetreten. Herpes labialis. Am 16. Juni früh war der Kranke frei von Kopfschmerzen, in der Nackenmuskulatur traten klonische Krämpfe auf. Nachmittags aber wurde wieder über Kopfschmerzen geklagt und die Nackenkrämpfe hatten gegen Abend zugenommen. Der am Tage vorher infolge der Nackenstarre unbewegliche Kopf konnte wieder bewegt werden. Zeitweise Delirien. Am 17. Juni sehr unruhiger Schlaf, Fortbestehen der Nackenkrämpfe, Nachlassen der Kopfschmerzen. Beginnende Papillitis (?). Am folgenden Tage bestand kein Kopfschmerz, der Schlaf war gering, das Sensorium war benommen. Das Befinden war bis zum 28. Juni ein sehr wechselndes, indem die erwähnten Krankheitssymptome, die Kopf- und Nackenschmerzen, klonische Krämpfe in der Nackenmuskulatur, die sich allmählich auch auf die des Rückens verbreiteten, abwechselnd mit Nackensteifigkeit und Starre, Störungen des Schlafs, Benommenheit, Delirien bald mehr, bald weniger sich bemerkbar machten. Am 28. Juni traten die Krankheitserscheinungen mit besonderer Intensität hervor. Der Schlaf war schlecht, große Aufregung, fortwährendes Herumwälzen im Bett, Reizerscheinungen in den Extremitäten, Delirien, Nasenbluten. Am 29. Juni wurde die erste Lumbalpunktion von Geheimrat Braun gemacht, wobei ca. 20 ccm einer trüben, viel Eiterkörperchen und Doppelkokken enthaltenden Flüssigkeit entleert wurden. Es trat fast unmittelbar nach dieser Punktion eine auffallende Besserung aller Symptome bei dem Patienten ein. Dieselbe reichte bis zum 4. Juli. Von da an kehrten alle früheren Krankheitserscheinungen in wechselnder Intensität wieder. Am 8. Juli wurde notiert, daß der Patient in der Nacht sehr unruhig war, er hatte sich unaufhörlich hin und her geworfen, Zähneknirschen und starke klonische Krämpfe in der Nackenmuskulatur traten auf, welche sehr bald einer vollständigen Nackenstarre Platz machten. Es bestand Somnolenz. Es wurde deshalb wieder eine Lumbalpunktion gemacht, die auch Herr Geheimrat Braun ausführte. Es wurden ca.

12 ccm Flüssigkeit entleert, die die gleiche Beschaffenheit wie die bei der ersten Punktion entleerte zeigte. Der Druck betrug dabei anfangs 20, später 10 und zuletzt 6 mm Quecksilber. Am 9. Juli war der Kranke wieder vollkommen bei Bewußtsein und fieberlos. Indessen war auch diese Besserung keine dauernde. Die bereits erwähnten Symptome kehrten in wechselnder Intensität und Gruppierung wieder, insbesondere dauerten die unwillkürlichen Entleerungen beinahe durch den ganzen Monat August an. Erst vom 10. September trat dauernde Entfieberung ein, und seit Anfang dieses Monats fing Patient an, den Stuhlgang anzumelden. Der Kranke hatte nur zeitweise ein klares Sensorium, zeitweise war er völlig verwirrt. Sein Erinnerungsvermögen war im ersteren Falle größer für die weiter zurückliegende Zeit als die Gegenwart. Die Pupillen waren zeitweise sehr weit. Erst am 23. Oktober war der Zustand des Kranken so weit gebessert, daß er aus der Klinik entlassen werden konnte. Allmählich ist der Patient völlig gesund geworden. Er hat dann später nach Vollendung seiner Studien eine hervorragende wissenschaftliche und praktische Tätigkeit im Staatsdienst entfaltet, in dem er sich jetzt noch befindet.

Fälle mit einem so protrahiertem Verlauf gehören bei der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis immerhin zu den Seltenheiten. G. Merkel (s. Lit.-Verz.) hat einen, a. a. O. p. 526 mitgeteilten, Fall beobachtet (8jähriges Mädchen, Fall VI), bei welchem erst in der 26. Woche der Erkrankung der Tod eintrat. K. Jaffé (s. Lit.-Verz.) hat aus dem Hamburger allgemeinen Krankenhause eine Beobachtung veröffentlicht (Fall XI, l. c. p. 357, 3jähriger Knabe), bei welchem nach 12 Wochen völlige Genesuug erfolgte. Übrigens sind gleichfalls aus Hamburg von C. Tüngel (s. Lit.-Verz.)



und zwar zum Teil noch aus etwas weiter zurückliegender Zeit (je einer aus den Jahren 1845, 1847 und 1858) stammende, interessante Beobachtungen berichtet worden, bei denen es sich zweifellos um Meningitis cerebrospinalis handelte. Die betreffenden 7 Patienten (6 männliche und ein weibliches Individuum) waren sämtlich im Alter von 21 bis 28 Jahren. Je ein Fall kam in den Jahren 1861 und 1862 und zwei im Jahre 1863 zur Beobachtung. Mit Ausnahme eines Falles, welcher einen 27jährigen Maurergesellen betraf, der nach reichlich $2^1/_2$ Monat betragendem Aufenthalt noch nicht ganz geheilt seine Entlassung aus dem Krankenhause begehrte, sind die sämtlichen anderen Kranken ihrer Meningitis erlegen.

Es erübrigt hier noch mit einigen Worten der sog. „formes frustes", der unentwickelten Formen der Krankheit, wie sie in Genickstarreepidemien beobachtet werden, zu gedenken. Ich habe oben eine Hausendemie erwähnt, bei der die einzelnen Fälle in sehr verschiedener Intensität verliefen. Ich habe dieselbe vor reichlich 40 Jahren im Allerheiligenhospital in Breslau beobachtet. Während bei den meisten dieser Kranken der Symptomenkomplex einer eitrigen Leptomeningitis in ganz typischer Weise zum Teil tödlich verlief, war bei einer kleinen Zahl der Fälle das Krankheitsbild ein so fragmentäres, daß man es nur an der Hand der typischen Fälle, mit denen sie gleichzeitig erkrankt waren, enträtseln konnte. Sie endeten alle mit Genesung. Man hat bei manchen Genickstarreepidemien verschiedene Arten der formes frustes unterschieden, einen ambulatorischen, einen foudroyanten Typus, einen mit subakuten Schüben, wobei teils Genesung teils aber auch der Tod eintritt und endlich einen mit Genesung endenden ambulatorischen Typus.

Die Diagnose der übertragbaren Genickstarre hat, wenn die Krankheit epidemisch auftritt, nachdem dieselbe in einer Reihe von Fällen sichergestellt worden war, in der Regel keine großen Schwierigkeiten. Dabei haben sich gewöhnlich auch die Besonderheiten herausgestellt, welche wohl bei keiner Epidemie vermißt werden. Was nun die Diagnose der ersten Fälle und der sporadisch auftretenden Erkrankungen an Genickstarre anlangt, so sind hier zwei Punkte festzustellen, nämlich erstens, ob eine eitrige Meningitis vorliegt, und zweitens wodurch sie bedingt worden ist.

Was zunächst die Diagnose der eitrigen Leptomeningitis anlangt, so macht am häufigsten die Differenzierung derselben vom Unterleibstyphus in den Fällen Schwierigkeiten, wenn die be-

treffenden Patienten von dem Arzte in bewußtlosem Zustande. und ohne daß zuverlässige anamnestische Daten vorliegen, zum ersten Male gesehen werden. Eine vollständige Bewußtlosigkeit entspricht zwar weit mehr der Meningitis, indes kommt sie auch bei sehr schwerem Typhus vor, und es gibt auch Fälle von eitriger Meningitis, bei der so schwere Störungen des Sensoriums vermißt werden. Auch ein vorhandener Milztumor spricht keineswegs gegen eine Meningitis, denn derselbe kann einmal älteren Datums sein, und überdies kann auch bei der Meningitis ein frischer Milztumor vorhanden sein. Eine typische Temperaturkurve, in der sich beim Unterleibstyphus der Gang der Krankheit abzuspiegeln pflegt und die in der Mehrzahl der Fälle von Cerebrospinalmeningitis ausgesprochene Nackenstarre sind entschieden die wichtigsten differentiell diagnostischen Symptome. Kein einzelnes Symptom aber ist von absolut zuverlässiger diagnostischer Bedeutung. Dies gilt auch von dem Kernig'schen Symptom, welches, wie schon vorher bemerkt, darin besteht, daß die Kniee der im Bett aufsitzenden Kranken infolge der Kontraktur der Beuger der Unterschenkel in mehr oder weniger flektierter Stellung sich befinden und daher nicht vollständig gestreckt werden können. Manche Beobachter konstatierten nämlich das Kernig'sche Symptom viel seltener als er und fanden es nur in ca. 40 % der Fälle. Außerdem ist von zuverlässiger Seite angegeben, daß es auch unter anderen ätiologischen Bedingungen, so z. B. beim Unterleibstyphus, wahrgenommen werden kann. Besonders bei erwachsenen Männern müsse man sich hüten, voreiligst Schlüsse aus diesem Symptom zu machen. Es soll auch bei Gesunden vorkommen (cf. Wennagel, s. Lit.-Verz.).

Ferner ist nicht zu vergessen, daß die differentielle Diagnose zwischen der fibrinösen Pneumonie und der eitrigen Meningitis Schwierigkeiten machen kann. Wir beobachten dies besonders in der Kinderpraxis. Es darf bei Kindern, auch bei sogenannten meningitischen Symptomen, niemals die sorgsame Untersuchung der Lungen unterlassen werden. Ergibt sie die Anwesenheit einer fibrinösen Pneumonie, so ändert sich mit einem Schlage die Prognose, welche bei der Pneumonie der Kinder ceteris paribus weit günstiger sich gestaltet als bei der der Erwachsenen. Schwierig ist die Sache bei den sogenannten zentralen Pneumonien, d. h. bei denjenigen, welche sich für kürzere oder längere Zeit oder dauernd der Diagnose entziehen. Die nachweisbaren meningitischen Symptome können dabei sehr verschieden stark ausgesprochen sein. Es handelt

sich teils um Reiz-, teils um Depressionserscheinungen, Steifheit der Muskeln des Nackens und des Rückens, also Nackenstarre bzw. Opisthotonus, manchmal auch Steifheit der gesamten Körpermuskulatur, bisweilen auch Hauthyperästhesie, pupillare Störungen und das Kernig'sche Symptom.

Es können die meningitischen Symptome bei der Pneumonie teils ohne daß ein nachweisbares materielles Substrat vorhanden zu sein braucht, zustande kommen; es können aber, und in solchen Fällen pflegen ausgesprochene Reiz- oder Lähmungserscheinungen oder beide im Bereich der Hirnnerven im Krankheitsbilde nicht zu fehlen, eitrige Meningitis und Pneumonie nebeneinander bei demselben Individuum gleichzeitig vorkommen. Diese Fälle sind nach meinen Erfahrungen recht selten. Ich habe solches Nebeneinandervorkommen nie bei Kindern gesehen. Bei Erwachsenen wird die Diagnose der Pneumonie manchmal nur durch das charakteristische Sputum, insbesondere durch Fibringerinnsel in demselben ermöglicht. Kinder expektorieren, mit Ausnahme des Keuchhustens nicht, sondern verschlucken bekanntlich das Sputum. — Herpes bildet durchaus kein differenziell-diagnostisches Moment zwischen der fibrinösen Pneumonie und der eitrigen Cerebrospinalmeningitis. Wenn aber Einhorn (s. Lit.-Verz.) bei der übertragbaren Form dessen schubweises und mächtiges Auftreten und seine vielfach abnormen Lokalisationen betont, so ist dies höchstens cum grano salis aufzufassen. Letzteres wenigstens wird u. a. von Lépine (Die akute lobäre Pneumonie, Deutsch von Bettelheim, Wien 1883 p. 79) ausdrücklich auf Grund eigener und fremder Beobachtungen, auch beim Herpes der Pneumonie, hervorgehoben. Die mit eitriger Meningitis komplizierten Fälle von Pneumonie verlaufen meist schnell und bisweilen foudroyant ungünstig. Das ätiologische Moment kann in solchen Fällen der Pneumoniekokkus sein, in anderen Fällen ist es aber auch der Meningokokkus, woraus manche Beobachter die Verwandtschaft beider Krankheitserreger haben ableiten wollen. Man kann aber daraus nur folgern, daß verschiedene Formen pathogener Mikroben den gleichen Effekt haben können.

Obwohl nun noch bei einer ganzen Reihe von anderen Krankheitszuständen einzelne der sogenannten meningitischen Symptome vorkommen, wie z. B. Krämpfe verschiedener Art, auch Nackensteifigkeit, so z. B. bei den sogenannten rheumatischen Formen der Rachenanginen, bei manchen Formen des Delirium tremens usw., welche zunächst an das Vorhandensein einer eitrigen Cerebrospinalmeningitis denken lassen, so wird man, wenigstens in den Fällen,

in denen die Vorgeschichte des Kranken klar liegt und wofern man die ganze Entwicklung der Krankheit entweder selbst beobachtet hat oder sie durch einen genauen Bericht des behandelnden Arztes erfährt, dieselbe in der Regel doch richtig deuten. Sehr instruktiv sind die Mitteilungen, die Guttmann (s. Lit.-Verz.) über die Krankheiten macht, die eine übertragbare Cerebrospinalmeningitis entweder vortäuschen oder den Verdacht einer solchen erregen können. Er zählt in dieser Beziehung auf: Myositis rheumatica, fibrinöse Pneumonie, Angina und Muskelrheumatismus, Ohnmachtszufall (nach Indigestion?), Cephalalgia rheumatica (?), Magendarmkatarrh und Muskelrheumatismus, Delirium tremens, Epilepsie.

Die Diagnose der Ursache der Meningitis, d. h. deren Art, kann in den sporadisch auftretenden Fällen große Schwierigkeiten machen, was bei den Genickstarreepidemien weit weniger der Fall sein dürfte. Freilich liegt auch hier die Gefahr vor, daß in den Zeiten, wo die übertragbare Cerebrospinalmeningitis epidemisch auftritt, alle eitrigen Meningitiden, insbesondere auch tuberkulöse, für übertragbare gehalten werden. Die Diagnose wird sich hier auch auf die Vorgeschichte, besonders aber auf die genaue Untersuchung des Kranken zu stützen haben. Dieselbe wird in erster Reihe darauf Bedacht zu nehmen haben, ob sich an dem Schädel oder sonst irgendwo am Körper irgendwelche krankhafte Veränderungen, insbesondere auch ein tuberkulöser Prozeß, auffinden läßt, welcher Ausgangspunkt einer Meningitis geworden sein könnte. Aderhauttuberkeln pflegen erst ganz zuletzt aufzutreten und ihre Konstatierung hat also nur eine relativ geringe praktische Bedeutung für den Arzt.

Die Untersuchung der bei der Lumbalpunktion abfließenden Flüssigkeit ist außerdem nicht nur für die Meningitisdiagnose im allgemeinen, sondern auch für die Differenzierung von deren verschiedenen Formen neuerdings vielfach benutzt worden. Was in dieser Beziehung von verschiedenen Beobachtern ermittelt worden ist, läßt sich in Kürze in den folgenden Auseinandersetzungen zusammenfassen. Die makroskopische Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit gibt keine absolut positiven Anhaltspunkte bei der differentiellen Diagnose. Jedenfalls steht soviel fest, daß sie bei der eitrigen Meningitis im allgemeinen ebenso wie bei der durch Tuberkulose bedingten Form häufig trübe und eiterhaltig ist und Flöckchen absetzt. Eine vollkommen ungetrübte, klare und wasserhelle Flüssigkeit schließt eine Meningitis nicht aus. Eine solche Flüssigkeit beobachtet man u. a. bei der Meningitis serosa. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Bodensatzes der Punktions-

flüssigkeit bei der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis, gleichgültig, ob sie epidemisch oder sporadisch auftritt, sieht man polynucleäre Zellen. Doch findet man dieselben auch bei manchen tuberkulösen Meningitiden, bei denen man übrigens meist Lymphocyten beobachtet. Die bakteriologische Diagnose kann selbst bei der akuten Meningitis cerebrospinalis negativ bleiben. Fällt sie positiv aus, so gestattet sie nur die Differenzierung zwischen Meningitis cerebrospinalis und Tetanus. Im allgemeinen muß man aber, um zu entscheiden, ob es sich um eine übertragbare, mit nachweisbarem Meningokokkus, oder um eine Pneumokokken- oder eine Typhus-Cerebrospinalmeningitis handelt, abgesehen von den angeführten, auch auf etwaige andere ätiologischen Momente Rücksicht nehmen. Übrigens möge hier nochmals betont werden, daß die bakterielle Untersuchung — sowohl die mikroskopische wie die kulturelle — nicht selten im Stich läßt. Was die Ausführung der ersteren anlangt, so verwendet man dazu am besten die feinen Faserstoffflöckchen, die sich aus der Punktionsflüssigkeit nach kurzem Stehen absetzen. Daß die Herstellung von Kulturen mit mancherlei Schwierigkeiten verbunden sein muß, beweisen die dafür angegebenen zahlreichen Spezialvorschriften.[1]) Netter (s. o.) hat verlangt, daß beim Versagen der Untersuchung der Lumbalflüssigkeit die Klarstellung der Diagnose durch die Untersuchung des Blutes, des Harns sowie des Nasenschleims angestrebt werden muß. Daß unter diesen Umständen bestenfalls große Zeitverluste entstehen müssen, liegt auf der Hand. Was in prophylaktischer Beziehung zu geschehen hat, darf bis dahin nicht aufgeschoben werden, wenn nicht große Nachteile entstehen sollen.

---

1) Von ihnen sei nur einiges angeführt. Kalberlah (s. Lit.-Verz) schreibt vor, daß die Spinalflüssigkeit in Löfflerserumröhren aufgefangen und vor weiterer Abkühlung nach Möglichkeit geschützt werden soll. Sie muß mikroskopisch nicht nur frisch sondern auch vor allem nach 12—14stündiger Anreicherung im Brutschrank untersucht werden. Kißling (s. Lit.-Verz.) empfiehlt als die beste Methode Ascitesflüssigkeit, ev. auch die von Schottmüller (Münch. mediz. Wochenschr. 1905 Nr. 34—36) angegebenen Menschenblutagarplatten, die mit einer genügenden Menge von Nährmaterial (10—12 Tropfen) beschickt werden müssen. Außerdem werden auch Pleuraexsudat- und Hydrocelenflüssigkeit, sowie auch menschliche Placenta empfohlen (vgl. Kutscher, Zentralbl. f. Bakteriologie, 9. Novemb. 1907. Refer. in der Semaine medic. 1908 Nr. 7 p. 80). Auf einem viel einfacheren Wege kam Krayer (s. Lit.-Verz.) zum Ziel, indem er nämlich den Meningokokkus stets züchten konnte, wenn er mehrere, bis 10 Tropfen des Liquor cerebrospinalis aus der Punktionsnadel direkt auf den Nährboden (Agar) brachte.

Was schließlich die Diagnose der unvollkommen entwickelten, der sog. frusten Formen der übertragbaren Genickstarre betrifft, so liegt es in der Natur der Sache, daß dieselben oft genug wegen der atypischen und keineswegs in allen Fällen uniformen Gestaltung der Symptome intra vitam entweder gar nicht oder höchstens nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erkannt werden können.

Die Prognose ist bei der übertragbaren eitrigen cerebrospinalen Leptomeningitis, gleichviel, ob sie in epidemischer Ausbreitung oder sporadisch auftritt, stets eine ernste, wenngleich die Mortalität in den verschiedenen Epidemien in außerordentlich breiten Grenzen (20—75 %, ja sogar noch etwas mehr) schwankt. Im konkreten Falle aber kann man nicht sagen, auch wenn die Symptome sich zu bessern scheinen, daß er mit Genesung endigen wird. Es kommen nämlich häufig die schon erwähnten Rückfälle in Betracht, von denen nicht nur jeder so schlimm wie die früheren Anfälle sein kann, sondern sogar so schlimm sich zu gestalten vermag, daß er den Tod herbeiführt. Eine definitive Heilung darf auch dann noch nicht angenommen werden, wenn die vorher krankhaft veränderte Cerebrospinalflüssigkeit normal geworden ist, weil schwere, ja sogar unheilbare nervöse Störungen vorliegen können, nachdem die entzündlichen Symptome längst beseitigt sind. Die Prognose für die Zukunft wird auch durch die noch im Verlauf der Kranheit auftretenden Komplikationen und Nachkrankheiten erschwert, deren Dauer und Verlauf man nicht immer vorher sagen kann, und unter denen die Augenaffektionen, die Taubheit, die sich bei Kindern mit Stummheit vergesellschaftet, Idiotie, Lähmungen und andere Störungen des Zentralnervensystems namentlich hervorgehoben werden mögen. Eine Reihe derselben endet tödlich. Ungünstig sind dieselben besonders, wenn die betreffenden Affektionen zu Ernährungsstörungen und Abmagerung führen. Bleibt nach dem Ablauf der Meningitis Leukocytose der Cerebrospinalflüssigkeit bestehen, so muß man die Anwesenheit von Komplikationen annehmen, auch wenn die subjektiven und die objektiven Krankheitserscheinungen gebessert und sogar vollständig rückgängig geworden zu sein scheinen.

Die Prognose wird übrigens wesentlich durch die individuellen Verhältnisse der Kranken und die Art der Krankheitserreger beeinflußt. Was den Einfluß der letzteren betrifft, so werden die durch Pneumokokken bedingten, sowie die durch Mischformen derselben veranlaßten eitrigen Leptomeningitiden prognostisch als un-

günstiger angesehen, als die durch Meningokokken veranlaßten. Osler hält überhaupt eine Heilung nur bei den durch den Weichselbaum'schen Diplokokkus veranlaßten Meningitiden für möglich, die durch Tuberkelbazillen, Staphylo- und Streptokokken erzeugten erachtet er als prognostisch ungünstig. Was die individuellen Verhältnisse betrifft, so scheinen Kinder unter 3 Jahren und junge Soldaten besonders gefährdet. Was endlich die Behandlung der Krankheit anlangt so wird warmen Bädern sowie auch der Lumbalpunktion ein besonders günstiger Einfluß auf den Verlauf der Krankheit von manchen Seiten zugeschrieben. Indes ist der Wert der von einzelnen gelobten Heilmittel noch sehr umstritten. Jedenfalls ist soviel sicher, und hat sich auch wieder nach den in der letzten großen Epidemie in Schlesien gemachten Erfahrungen bestätigt, daß sich bisher kein innerlich gereichtes Heilmittel bewährt hat. Weder das innerlich gereichte Calomel in fraktionierter Dosis, der Gebrauch des warm empfohlenen Natrium jodatum, noch Chinin und Antipyrin sowie die Formaminttabletten (deren jede 0,01 Formaldehyd enthält), ferner narkotische (Opium und Brompäparate) und Reizmittel, wie Kampfer, waren von mehr als einem höchstens vorübergehendem Erfolg begleitet. Ruhemann (s. Lit.-Verz.) rühmt dem jodsauren Natrium nach, daß es in relativ kurzer Zeit sein gesamtes und zwar verhältnismäßig viel Jod in statu nascendi abgibt. Von dem Präparat kann bei Lösungen von 4,0 : 200 Aq. destillat. 3—4 mal täglich 1 Eßlöffel gereicht werden. Edlefsen (s. Lit.-Verz.) hält besonders auch die subkutane Anwendung des jodsauren Natriums für empfehlenswert. Die äußerlich angewandten Mittel, Einreibungen von grauer Quecksilber- und Collargolsalbe, Salbe mit Argentum colloidale (Credé'sche Salbe), sowie Jodol- und Jodoformsalben ließen vollkommen im Stich. Desgleichen hatten auch intravenöse Einspritzungen des Collargol, sowie Injektionen dieser Substanz, ferner des Hydrargyrum oxycyanatum 1 : 4000, Lysol 1 % keine zuverlässige Wirkung. Jedenfalls beeinflußten alle diese Mittel nicht die Mortalität. Symptomatisch erweist sich gegen die Kopf- und Nackenschmerzen eine Eisblase auf den Kopf und unter den Nacken als nützlich.

Was die warmen Bäder in ihrem Einfluß auf den Verlauf der Genickstarre anlangt, so hat sie, soviel ich es zu übersehen vermag, ganz besonders in Frankreich und in Amerika von mehreren Seiten in Verbindung mit der Lumbalpunktion Lobredner gefunden (Blavot, s. Lit.-Verz., und W. Osler, s. Lit.-Verz.). Jedoch darf die Mitteilung eines so erfahrenen Beobachters wie Jacobi (s. Lit.-Verz.)

nicht unterschätzt werden, daß sie wegen der Schmerzen kaum in Anwendung zu ziehen sein dürften. Ich habe eine ganze Reihe von Fällen gesehen, wo die Kranken auch die leiseste Berührung nicht vertrugen und durch einen Drahtkorb vor dem minimalen Druck einer leichten Bettdecke geschützt werden mußten. Ob die Angabe des ersteren, daß die Bäderbehandlung erst seit 1894 datiere, zutreffend ist, mag dahingestellt bleiben. Er hebt hervor, daß die Bäder bei einer Temperatur von 38 bis 40° besonders wirksam seien, sie sollen im Durchschnitt 25 Minuten dauern und müssen tags und nachts alle 3 bis 4 Stunden wiederholt werden. Während der Rekonvalescenz seien sie nicht so oft zu wiederholen. Als Erfolg der Bäder wird von Blavot angegeben, daß man dadurch einen Nachlaß der Schmerzen und der Kontrakturen zu erzielen vermöge. Wir ersehen aus der Blavot'schen Darstellung, daß von den Bädern nicht sowohl ein heilender sondern ein symptomatischer, die Beschwerden mildernder Effekt erwartet werde. In gleicher Weise scheinen auch die in diagnostischer Beziehung so wichtigen Lumbalpunktionen wirksam zu sein. Wenn auch dahingestellt bleiben muß, ob sie, wie Magakjan (s. Lit.-Verz.) die beste Methode ist, so darf immerhin auf Grund zahlreicher Erfahrungen zugegeben werden, daß durch sie die Mortalitätsziffer nicht herabgedrückt worden ist. Indes hat mich doch meine eigne Erfahrung belehrt, wie aus der p. 267 mitgeteilten Beobachtung sich ergibt, die über einen Fall von sporadischer Cerebrospinalmeningitis mit sehr protahiertem Verlauf berichtet, daß nach den Lumbalpunktionen nicht nur ein Abfall des Fiebers, sondern auch ein Nachlaß bzw. ein Aufhören aller subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen eingetreten ist, wenn dieselben sich auch nachher in höherem oder geringerem Grade wieder einstellten. Auch die von vielen anderen z. B. von Lenhartz (1905 s. Lit.-Verz.) und von Türk in der Diskussion über den Jochmann'schen Vortrag (s. Lit.-Verz.) gemachte Mitteilung erscheint betreffs des Erfolges der Lumbalpunktion von Interesse. Die Methode erweist sich, selbst bei reichlichem Flüssigkeitsabfluß, wofern nicht aspiriert wird, als ein durchaus harmloser Eingriff. Die Punktionen können und müssen aber öfter gemacht werden. Es wird geraten, sie so oft zu wiederholen, bis der Liquor cerebrospinalis klar abfließt. In einzelnen Fällen wurde Kanülendrainage nach der Lumbalpunktion, die Durchtrennung des Ligam. atlanto-occipitale, endlich Hirnventrikelpunktionen mit und ohne nachfolgende Spülungen gemacht. Breite Eröffnungen der Meningen mit Resektion größerer

Schädelpartien oder Laminotomien scheinen bis jetzt noch nicht gemacht zu sein (Radmann, s. Lit.-Verz.). E. Neißer (Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 34, 1907) erwähnt, daß W. Schulz-Posen bei epidemischer Genickstarre einigen palliativen Nutzen von der Punktion der Gehirnventrikel gesehen habe, die übrigens Pfeiffer zur Druckentlastung des Gehirns für zuverlässiger und wirksamer als die Spinalpunktion erachtet. Die Ursache der nach den Lumbalpunktionen auftretenden therapeutischen günstigen Wirkungen wird einmal in der Entfernung einer größeren Zahl von Mikroorganismen und sodann auch in der Verminderung des Druckes in der Schädel- und Rückenmarkshöhle sowie in der Beschleunigung der Aufsaugung des Exsudats gesucht. Vorschütz (s. Lit.-Verz.) rät die Anwendung der Lumbalpunktion mit der der Bier'schen Stauung zu kombinieren, welch letzterer ein schmerzlindernder Einfluß zukomme. Unmittelbar nach der Lumbalpunktion, wobei er 30—40, in einem Falle 55 ccm abfließen läßt und die erst beim Herausziehen der Nadel aufhört, wenn die Flüssigkeit nur noch abtröpfelt, oder nach einigen Stunden, wenn der Patient sehr große Schmerzen empfindet, wird rings um den Hals eine elastische Binde nur mäßig fest angelegt. Sie muß 20 Stunden täglich liegen bleiben, aber stets entfernt werden, bevor eine neue Lumbalpunktion vorgenommen wird.

In jüngster Zeit werden die von Merck in Darmstadt und im Berliner Institut für Infektionskrankheiten usw. hergestellten Meningokokkensera (vgl. Jochmann s. Lit.-Verz., ferner W. Kolle und A. Wassermann s. Lit.-Verz.) von verschiedenen Seiten bei der Behandlung der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis teils subkutan, teils auch intraspinal und subdural angewendet. Nachdem sich die Anwendung dieses Mittels als durchaus unschädlich erwiesen hat, wird sich auch gegen die Fortsetzung der Anwendung desselben nicht nur nichts einwenden lassen, sondern nach den bisherigen Erfahrungen scheint ein weiterer Gebrauch der Serumtherapie sogar geboten. A. Wassermann (s. Lit.-Verz.) hat aus den bisher vorliegenden, freilich noch nicht sehr zahlreichen Erfahrungen sich dementsprechend ausgesprochen und zwar hat er aus ihnen den Schluß gezogen, daß die geringste Sterblichkeit bei derjenigen Gruppe von Fällen sich findet, die möglichst frühzeitig der Serumtherapie unterworfen wurden und daß mit jeder Entfernung des Einleitens der Serumtherapie von dem Beginn der Krankheit an die Sterblichkeit konstant zunimmt.

Nach den bisherigen Erfahrungen hält Wassermann den Schluß für gerechtfertigt, daß dieses Serum, selbst wenn es längere

Zeit in Tagesdosen von 10 ccm und mehr subkutan, oder intraspinal oder auch subdural angewendet wird, von keinen nachteiligen Folgeerscheinungen begleitet sein wird. Bei der subduralen, in besonders schweren Fällen sich empfehlenden Anwendungsweise muß aus dem Spinalkanal etwas mehr Flüssigkeit mittels der Lumbalpunktion entleert werden als subdural injiziert wird. Bei der großen Neigung der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis zu Relapsen ist es durchaus verständlich und bei der Unschädlichkeit des Mittels auch zweifellos zulässig, große Dosen desselben dem Körper einzuverleiben. Die jedesmalige Dosis soll bei Kindern von 1—2 Jahren nicht unter 5 ccm, bei älteren Kindern und bei Erwachsenen nicht unter 10 ccm betragen. Jehle (s. Lit.-Verz.) berichtet einen Fall von geheilter Cerebrospinalmeningitis bei einem 6jährigen Kinde, deren Diagnose klinisch (Genickstarre) und durch Lumbalpunktion sicher gestellt war. Die meisten Beobachter sprechen sich übereinstimmend dahin aus, daß sich die Wirkung dieses Serums nicht sowohl in einem plötzlichen Temperaturabfall, sondern in einer mehr oder weniger anhaltenden Besserung der Symptome und zwar sowohl der allgemeinen als auch der lokalen äußert. Auch bei eintretender Besserung müssen die Injektionen noch mehrere Tage hintereinander wiederholt werden. Wenn die Krankheit in das subakute oder in das chronische Stadium eingetreten ist, läßt sich von der Serumtherapie ein Erfolg nicht erwarten.

Neuerdings hat E. Levy[1]) in den städischen Baracken in Essen mit dem Kolle-Wassermann'schen Meningokokkenheilserum aus dem Berliner Institut für Infektionskrankheiten Heilversuche an 17 Fällen von übertragbarer Genickstarre angestellt und dabei beobachtet, daß es eine unmittelbare oder mittelbare Heilwirkung bei dieser Seuche entfaltet. Er gibt an, daß dazu aber weit größere Dosen erforderlich sind als bisher angenommen wurde. Die intralumbale ist der subkutanen Einverleibung erheblich überlegen, ohne daß dabei — abgesehen von den auch bei sonstiger Anwendung der Serumtherapie auftretenden unbedeutenden Nebenwirkungen — ein schädlicher Einfluß ausgeübt wird.

Hoffentlich bestätigen ausgedehntere günstige Erfahrungen die in die Heilkraft der Serumtherapie gesetzten Erwartungen. Wie aber bei allen Krankheiten, und insbesondere bei Seuchen, ist deren Verhütung der besten Therapie vorzuziehen. Diese übertragbare

1) E. Levy, Erfahrungen mit Kolle-Wassermann'schem Meningokokkenheilserum. Deutsche med. Wochenschr. 1908 Nr. 4 p. 139.

Cerebrospinalmeningitis ist, wie eingangs bereits bemerkt wurde, kontagiös, und es ist also selbstverständlich, daß wir das die Kontagion vermittelnde tunlichst unschädlich zu machen suchen. Netter (s. Lit.-Verz.) sucht dasselbe in den Wohnungen und in Gebrauchsgegenständen der betr. Kranken. Auch Westenhoeffer sieht die Behandlung als eine wesentlich wohnungshygienische Frage an. Die Ansicht Netter's, daß, da die Krankheitserreger in der Schädelhöhle bzw. in dem Wirbelkanal eingeschlossen sind, durch sie nicht leicht eine Übertragung der Krankheit veranlaßt werden könne, ist sicher soweit zutreffend. Da Netter selbst aber die Nase als die Eingangspforte der pathogenen Krankheitserreger bezeichnet hat, ist es doch einigermaßen befremdlich, daß er die Isolierung der Kranken, die sonst heutzutage wohl allgemein gefordert wird (vgl. u. a. M. Kirchner, Lit.-Verz., und ebenda Bertarelli), für unnötig erklärt. Kirchner befürwortet obligatorische Anzeigepflicht, Isolierung der Kranken, Ausschluß der Kinder aus Häusern, in denen sich Meningitiskranke befinden, vom Schulbesuch, Desinfektionszwang und auch eine gewisse Vorsicht gegenüber den Leichen der an Meningitis Gestorbenen. Höcker (s. Lit.-Verz.) macht sogar darauf aufmerksam, daß man bei der Seltenheit, mit der die bakteriologische und cytologische Untersuchung sichere Ergebnisse in der ersten Woche liefert, eine gesetzliche Handhabe bedürfe, um auch zweifelhafte Fälle absondern zu dürfen. Wenigstens die an der uns hier interessierenden Meningitisform erkrankten Personen müssen zweifellos streng isoliert, und es muß auch eine sorgfältige Desinfektion bzw. Vernichtung aller von ihnen benutzten Gebrauchsgegenstände vorgenommen werden. Die Kinder der Kranken dürfen nicht nur die Schule nicht besuchen, sondern müssen auch vom geselligen Verkehr mit gesunden Kindern ferngehalten werden, wenngleich nach Jehle's Erfahrungen über das Entstehen der Genickstarre (s. Lit.-Verz.) die Übertragung von Kind zu Kind zu den größten Seltenheiten gehöre und eigentlich nur Erwachsene als Zwischenträger angesehen werden können.[1]) Die Kasernen, in denen die Krankheit ausgebrochen ist, müssen geschlossen werden, ebenso auch die Schulen unter den gleichen Verhältnissen. Dies

1) Verill (s. Lit.-Verz.) befürwortet die Verbreitung der Seuche durch Flöhe, woraus sich erkläre, warum die Tiere von derselben nicht verschont bleiben. Hierzu muß bemerkt werden, daß bei Pferden keine Flöhe, wohl aber bei Hunden (Pulex canis), desgl. bei der Katze (P. felis) und beim Kaninchen (P. goniocephalus) vorkommen. Ob Zecken oder Lausfliegen Mikroben übertragen, darüber habe ich nichts finden können (vgl. Friedberger und Fröhner, Lit.-Verz. a. a. O. p. 668 f.).

muß auch geschehen, wenn der bakteriologische Nachweis in dem einen oder anderen Falle noch nicht geführt werden konnte, welcher bisweilen, wie bereits ausgeführt wurde, sehr erhebliche Schwierigkeiten macht, und manchmal erst sehr spät oder gar nicht gelingt. Es muß eine Kontrolle durch klinisch und bakteriologisch gut geschulte Ärzte von vornherein durchgeführt werden. Vornehmlich wird es darauf ankommen, nicht nur die noch nicht infizierte Umgebung der Meningitiskranken vor Infektion zu schützen, sondern auch dafür zu sorgen, daß diese Umgebung der Kranken den Infektionsstoff nicht in weitere Kreise hineinträgt. Es wäre, wie die Erfahrung gelehrt hat, nicht gerechtfertigt, wie von einigen geraten wurde, bei herrschender Cerebrospinalmeningitis den Kindern prophylaktisch adenoide Wucherungen des Rachens zu exstirpieren. Man hat nun, um wirksame Schutzmaßnahmen zu schaffen, nach Mitteln gesucht, welche, ohne irgend einen Nachteil für die betreffenden Individuen nach sich zu ziehen, imstande sind bequem, rasch, schmerzlos und ohne erhebliche Kosten die in den Eingangspforten befindlichen Krankheitserreger zu vernichten, und auf diese Weise nicht nur die bereits durch die Mikroben Infizierten vor dem Ausbruch der Meningitis cerebrospinalis zu schützen, sondern auch zu verhüten, daß durch so infizierte Personen, d. h. solche, welche in den oberen Luftwegen und im Rachen Krankheitserreger beherbergen, die Seuche, ohne daß sie selbst davon befallen zu werden brauchen, auf andere Menschen übertragen. Diese Kokkenträger sind zweifelsohne, ebenso wie die Bazillenträger beim Unterleibstyphus, ein ebenso unheimlicher wie wesentlicher Faktor für die Übertragung dieser Seuchen. Auf diese Weise erklärt sich auch sehr einfach, warum diese übertragbare Meningitis cerebrospinalis von einem Ort in den anderen übertragen werden kann, und warum, wenn an einem Ort diese Krankheit epidemisch herrscht, an anderen zunächst sporadische Fälle dieser Krankheit auftreten, welche dann den Grundstock einer neuen Epidemie bilden können. Die Schnelligkeit der Ausbreitung der Seuche über weitere Landstrecken vollzieht sich natürlich um so rascher, je mehr die Schnelligkeit der Beförderungsmittel wächst. Jetzt reisen die Träger der Krankheitserreger mit der Eisenbahn. Die sogenannten Kleinbahnen sind ein wirksames Mittel um benachbarte Ortschaften schneller zu verseuchen als vorher, und die Automobile fahren die Menschen nicht nur direkt tot, sondern es können auch durch sie, wenn ihre Insassen noch überdies Kokkenträger sind, die infektiösen Materialien den Orten, in die sie kommen, mit entsprechender Raschheit über-

mittelt werden. Um die in der Nase und im Nasenrachenraum befindlichen, die Entwicklung der Meningitis vermittelnden Mikroben unschädlich zu machen, hat Th. Escherich (Lit.-Verz.) die von Emmerich erprobte bakterizide Wirkung der von Lingner in Dresden hergestellten Pyocyanase nutzbar gemacht, und hat angegeben, daß schon eine einmalige gründliche Ausgießung der Nase und des Nasenrachenraums mit unverdünnter Pyocyanase (5 bis 20 Tropfen bei kleinen, und 1 bis 2 ccm bei größeren Kindern und bei Erwachsenen), die ev. auch mittels eines Sprayapparats bewirkt werden kann, genügt, um zu bewirken, daß die vorher konstatierten Meningokokken in den nach 24 Stunden vorgenommenen Impfungen nicht mehr nachweisbar sind. Seibert (s. Lit.-Verz.) wendet, um den Nasenrachenraum zu desinfizieren, bereits seit 12 Jahren eine Mischung von gleichen Teilen Resorcin und vorher erhitztem Alkohol an. Die Applikation geschieht mittels eines mit dieser Resorcinlösung getränkten, aber nicht tröpfelnden Bausches von Wundwatte. Je eine Applikation auf jede der beiden Seiten des Nasenrachenraums soll genügen, um die dort befindlichen pathogenen Mikroben zu töten. Die erwähnte Applikation muß alle 48 Stunden in derselben Weise wiederholt werden. Die sechsmalige Wiederholung soll ausreichen, um jede Schleimsekretion in chronischen Fällen von Retronasalkatarrh zu beseitigen, in akuten Fällen bedarf man gewöhnlich nur zwei solcher Applikationen, die sich in einer Sitzung erledigen lassen. Die erste Applikation wird gewöhnlich 24 Stunden lang als eine gewisse Unbequemlichkeit empfunden, die nächste bedingt solche nicht mehr. Diese Methode verfolgt den Zweck, um der weiteren Absorption und Expektoration von Meningokokken vorzubeugen, und besonders auch bei allen den Personen, welche mit den Kranken in Berührung kommen, zumal wenn bei ihnen ein der Ansiedlung von Meningokokken Vorschub leistender Retronasalkatarrh besteht. Wenn es gelingen sollte, die Kokkenträger auf solche Weise unschädlich zu machen, so wäre für die Prophylaxe dieser Form der Cerebrospinalmeningitis voraussichtlich sehr viel gewonnen.

Literaturverzeichnis.

Außer den im Text angegebenen wurden nachstehende Arbeiten benutzt.

E. Adenot, Des méningites microbiennes. Thèse. Lyon 1889, Nr. 494.
R. Altmann, Arbeiten über die übertragbare Genickstarre in Preußen 1905, II. Teil p. 418.
Ders., Zur Prognose der übertragbaren Genickstarre. Klin. Jahrb. Bd. 15, Jena 1906, p. 627.

Baginski, Über Meningitis cerebrospinalis epidemica. Berl. klin. Wochenschr. 1907 Nr. 14.
Al. Bernard, Du prognostic immédiat et éloigné des méningites cérébro-spinales. Thèse. Paris 1903, Nr. 298.
E. Bertarelli, La prophylaxie de la méningite cérébro-spinale. Riv. d'igiene e sanità pubbl., 1er juin 1907 (Referat in der Semaine médic. 1907 p. 381).
R. Bertrand, La méningite cérébro-spinale à rechutes. Thèse. Paris 1903, Nr. 89.
Besançon, Caractères distinctifs entre le méningococque et le pneumonicocque fournis par la culture dans les serums (Semaine médic. 1898 p. 501). B. gibt die Verschiedenheiten an, welche sich bei den Kulturen beider auf dem Blutserum junger Kaninchen zeigen, so daß der erstere nicht lediglich eine Varietät des letzteren sein kann.
E. Blavot, Traitement des méningites cérébro-spinales. Bainchaud et ponction lombaire. Thèse. Paris 1902, Nr. 184.
J. L. M. Boyer, Essai sur l'étiologie et la nature de la méningite cérébro-spinale épidémique. Thèse. Bordeaux 1889, Nr. 37.
A. Bovier-Lapierre, Panopthalmie et méningite cérébro-spinale. Thèse. Lyon 1902, Nr. 155.
H. Braun, Über die Lumbalpunktion und ihre Bedeutung für die Chirurgie. Arch. für klin. Chirurgie 54. Bd. H. 4.
J. Camiade, Considération sur la méningite cérébro-spinale et particulièrement sur les récentes épidémies de Bayonne (1897—1898). Thèse. Paris 1899, Nr. 403.
Cassel, Erfahrungen mit Meningitis cerebrospinalis epidemica bei Kindern in Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1907 p. 1821 Nr. 44.
Claverie (Paul), Méningites cérébro-spinales observées à Rochefort pendant l'hiver de 1885/6. Thèse. Bordeaux 1886 Nr. 30.
J. McCrac, A case of epidemic meningitis of twenty hours duration. Montreal med. Journal 1906 Nr. 8. Refer. im Zentralbl. für innere Medizin 1907, Nr. 1 p. 18.
G. Edlefsen, Das jodsaure Natrium und die Cerebrospinalmeningitis. Berl. klin. Wochenschr. 1906 Nr. 5.
Einhorn, Über Herpes bei Meningitis cerebrospinalis epidemica. Wiener med. Wochenschr. 1907 Nr. 23.
Th. Escherich, Die Verwendung der Pyocyanase bei der Behandlung der epidemischen Säuglingsgruppe und der Meningitis cerebrospinalis. Wiener klin. Wochenschr. 1906 p. 751 Nr. 25.
Hans Flatter, Die übertragbare Genickstarre im Reg.-Bez. Oppeln i. J. 1905 usw. Klin. Jahrb. 15. Bd. Jena 1906 p. 211.
S. Flexner, Contribution à la biologie du: „Diplococcus intracellularis". Journ. of experim. Medicine 1907 IX 2. (Ref. in der Semaine médicale 1907 p. 271.)
Ders., Méningite cérébro-spinale chez le singe. Journ. of experim. Medicine 1907 IX 2. (Referat in der Semaine médicale 1907 p. 284.)
C. Flügge, Die im hygien. Inst. d. kgl. Univ. Breslau während der Genickstarre-epidemie i. J. 1905 ausgef. Unters. Klin. Jahrb. XV. Bd. Jena 1906 p. 353.
Ders., Über die Verbreitungsweise und Bekämpfung der epidemischen Genickstarre. Vortrag in der 32. Versammlung des deutschen Vereins f. öffentliche Gesundheitspflege. Bremen, 11. Sept. 1907, Referat.
P. Foà und G. Bordoni-Uffreduzzi, Über die Ätiologie der Meningitis cerebro-spinalis epidemica. Zeitschr. f. Hygiene Bd. IV 1888 p. 67.
A. Fraenkel, Über einen Bakterienbefund bei Meningitis cerebrospinalis usw S.-A. a. d. Deutsch. med. Wochenschr. 1886 Nr. 13.
Franz Friedberger u. Eugen Fröhner, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere 5. Aufl. 1. Bd., Stuttgart 1900, p. 799.
F. Göppert (Kattowitz), Zur Kenntnis der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Berl. klin. Wochenschr. 1905 Nr. 21 (p. 644) und Nr. 22 (p. 688).
Ders., Zur Kenntnis der Mening. cerebrospin. epidemica mit bes. Berücksichtigung des Kindesalters. Klin. Jahrb. 15. Bd., Jena 1906, p. 523.
A. Gottstein, Zur Geschichte der epidem. Cerebrospinalmeningitis. Deutsche med. Wochenschr. 1905 Nr. 23 S.-A.

Grawitz, Beobachtungen über die diesjährigen Fälle von Genickstarre. Berl. klin. Wochenschr. 1905 p. 756 Nr. 24.
Joh. Chr. Carl Grimm, Epidemie zu Eisenach in der 1. Hälfte des Jahres 1767 p. 130. Von dem schlafsüchtigen Fieber der Kinder. Hildburghausen 1768.
J. Gruzu, Contribution à l'étude de la méningite cérébro-spinale épidémique le méningococque de Weichselbaum-Jäger. Thèse. Montpellier 1799, Nr. 33.
Guttmann, Über einige irrtümlich für epidemische Genickstarre gehaltene Fälle. Charité-Annalen XXX. Jahrg. 1906 p. 86.
Hampeln, Über akute Cerebrospinalmeningitis. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin Bd. XXVII p. 300.
A. Herr, Contribution à l'étude de la méningite cérébro-spinale épidémique. Thèse. Paris 1885 Nr. 374.
Heubner, Cerebrospinalmeningitis. S.-A. aus d. 2. Aufl. von Eulenburg's Encyklopädie der gesamten Heilkunde (mit viel Literaturangaben).
August Hirsch, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie. 3. Abteil. 2. Aufl. Stuttgart 1886, p. 379 ff.
Hölker (Berlin), Sporadische Meningitis cerebrospinalis epidemica. Berl. klin. Wochenschr. 1907 Nr. 34.
Jacobi, Cerebrospinalmeningitis, Historisches und Praktisches. New-York. med. Wochenschr. 1905 Nr. 4 (Ref. in der Fortschr. d. Med. 1905 p. 515).
Carl Jaffé, Beiträge zur Kenntnis der epidemischen Cerebrospinalmeningitis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XXX 1882 p. 332.
Jäger, Untersuchungen über die Ätiologie der epidemischen Cerebrospinalmeningitis. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. XIX 1895.
Ders., Epidemiologisches und Bakteriologisches über Cerebrospinalmeningitis. Verein f. wissenschafl. Heilkunde i. Königsberg i. Pr., 24. April 1899, nebst Diskussion.
L. Jehle, Über das Entstehen der Genickstarreepidemie. Wien. klin. Wochenschr. 1906 p. 753 Nr. 25.
Ders., Durch Injektionen von Meningokokkenserum (Paltauf) geheilte Meningitis epidemica. Deutsche med. Wochenschr. 1907 p. 1888 Nr. 45.
Jochmann, Versuche zur Serodiagnostik und Serotherapie der Genickstarre und Diskussion. Verhandlungen des 23. Kongresses für innere Medizin 1906 p. 556 (Wiesbaden 1906).
Ders., Versuche zur Serodiagnostik u. Serotherapie der epidemischen Genickstarre. Deutsche med. Wochenschr. 1906 Nr. 20.
Kalberlah, Zur bakteriologischen Diagnose des Weichselbaum'schen Meningokokkus. Berl. klin. Wochenschr. 1905 Nr. 48 p. 1491.
Kernig, Über ein wenig bemerktes Meningitissymptom. Berl. klin. Wochenschr. 1884. 29. Dezember.
M. Kirchner, Über die gegenwärtige Epidemie der Genickstarre und ihre Bekämpfung. Berl. klin. Wochenschr. 1905 p. 708 (Nr. 23) u. 750 (Nr. 24).
Ders., Die übertragbare Genickstarre in Preußen im Jahre 1905 usw. Klin. Jahrb. 15. Bd., Jena 1906, p. 729.
Kißling, s. Lenhartz.
W. Kolle und A. Wassermann, Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Deutsche mediz. Wochenschr. 1906 Nr. 16. p. 609.
Dies., Untersuchungen über Meningokokken. Klin. Jahrb. 15. Bd., Jena 1906, p. 507.
Krayer, Bakteriologie der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Naturhistorisch-mediz. Verein in Heidelberg, 5. Februar 1907. Deutsche med. Wochenschr. 1907 p. 1117 Nr. 24.
Krönig, Referat von Villaret in der Semaine médic. 1898 p. 150 (de ponction lombaire dans la méningite cérébrospinale).
Küster, Beitrag zur Frage des sporadischen Auftretens von Meningitis cerebrospinalis (Weichselbaum). Münch. med. Wochenschr. 1906 p. 955 Nr. 20).
M. Lair, Des éléments de diagnostic et de prognostic dans les méningites cérébrospinales. Thèse. Paris 1903, Nr. 546.
Laveran, Artikel: Méningite cérébro-spinale épidémique. In: Dechambre, Dictionn. encyclopédique des Sc. médic. Paris 1873, p. 646—676.

H. Lenhartz, Über die epidemische Genickstarre. Ein Beitrag z. Bakteriologie und Behandlung. Deutsches Arch. f. klin. Medizin 1905 Bd. 84 p. 81.
Ders., Meningitis cerebrospinalis epidemica, hervorgerufen durch den Weichselbaum'schen Diplococcus intracellularis. Deutsche med. Wochenschr. 1907 p. 1561 Nr. 38 (Sitzung des Hamburger ärztl. Vereins 19. März 1907), mit Kißling's bakteriologischen Untersuchungsbefunden bei den obigen Fällen. Meningitis siderans lobt Lumbalpunktion.
Leschiner (Beuthen O.-S), Einiges über die Meningitis cerebrospinalis epidemica. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 42 1906.
W. v. Lingelsheim, Die bakteriol. Arbeiten der Kgl. hygienischen Station zu Beuthen (O.-S.) während der Genickstarreepidemie in Oberschlesien im Winter 1904/05. Klin. Jahrb. 15. Bd., Jena 1906, p. 373.
Ders. u. Leuke, Tierversuche mit dem Diplococcus intracellularis (Meningococcus). Klin. Jahrb. 15. Bd., Jena 1906, p. 489.
Ders., Die Feststellung von Meningokokken in den oberen Luftwegen bei übertragbarer Genickstarre. Klinisches Jahrbuch Bd. 17 p. 467 (Heft 3) 1907 (Polemik gegen Westenhoeffer).
G. N. Magakjan, Zur Frage der epidemischen Meningitis cerebrospinalis. Mediz. Woche 1906 Nr. 40 u. 41.
Markowitz (Triest), Meningokokken im kreisenden Blut. Wiener klin. Wochenschr. 1906 Nr. 44 p. 1312.
Gottfried Merkel, Sechs Fälle von protrahierter Meningitis cerebrospinalis epidemica nebst einigen Worten über die mögliche Enstehungsweise des Hydrocephalus in solchen Fällen. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin Bd. 1 1866 p. 519.
Edm. Meyer, Bericht über rhinolaryngologische Beobacht. bei der Genickstarre. Klin. Jahrb. 15. Bd., Jena 1906, p. 637.
C. L. Nedwill, Cerebrospinal meningitis in the Sudan. Lancet 1906 Dez. 1.
Netter (1), De la méningite cérébro-spinale épidémique. Société médicale des hôpitaux 13. und 20. Mai 1898 und Diskussion. Semaine médic. 1898 p. 229, 236, 278.
Ders. (2), Diagnostic de la méningite cérébro-spinale (signe de Kernig, ponction lombaire. Semaine médicale 1898 p. 281.
W. Osler, Cerebro-spinal.-fever. Edinb. medic. Journ. N. S. XXI. March 1907 p. 189.
A. Ostermann, Die Meningokokkenpharyngitis als Grund der epidemischen Genickstarre. Deutsche med. Wochenschr. 1906 Nr. 11 p. 414.
R. Pinault, Formes frustes de la méningite cérébro-spinale dite épidémique (cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien). Thèse. Paris 1901 Nr. 450.
S. Progulski, Zur Diagnostik der Meningitis cerebrospinales epidemica bei Säuglingen. Lwowski tygodnik lekarski 1907 Nr. 6 (Referat im Centralbl. f. innere Medizin 1907 Nr. 17 p. 426).
Radmann, Bemerkungen über die Genickstarre in Oberschlesien. Deutsche med. Wochenschr. 1905 p. 707 Nr. 18.
Ders. (Laurahütte O.-S.), Chirurgische Behandlung bei epidemischer Genickstarre. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 18. Bd. 1907 p. 501 u. ff.
A. M. Raybaud, La méningite cérébro-spinale épidémique à Marseille. Thèse Lyon 1901 Nr. 11.
Renvers, Demonstration eines mikrosk. Rückenmarkpräparates von einer an Cerebrospinalmeningitis gestorbenen Patientin. Refer. in der Deutsch. med. Wochenschr. 1889 p. 199 (Nr. 10) mit anschließender Diskussion. (Es handelte sich um lanzettförmige, nach Gram mit Methylviolett gefärbte Kokken.)
Rieger, Die übertragbare Genickstarre im Kreise Brieg im Jahre 1905 usw. Klin. Jahrb. Bd. 15. Jena 1906, p. 321.
G. C. Robinson (Philadelphia), Bacteriological findings in fifteen cases of epidemic cerebrospinal meningitis. With special reference to the isolation of the meningococcus from the conjunctiva and from the circulating blood. Bulletin on the Ayer clinical Laboratory of the Pennsylvania hospital. Issued June 1906, Philadelphia.
J. Ruhemann, Zur Behandlung der epidemischen Genickstarre. Berl. kl. Wochenschrift 1905 p. 541 Nr. 18.

Scherb, G., Essai sur la pneumococcie méningée primitive et la méningite cérébro-spinale épidémique. Thèse. Montpellier 1895 (1894/5 Nr. 61).
Schmidt, Die übertragbare Genickstarre im Reg.-Bez. Liegnitz im J. 1905 usw. Klin. Jahrb. XV, Jena 1906, p. 341.
Schneider, Die übertragbare Genickstarre im Reg.-Bez. Breslau i. J. 1905 usw. Klin. Jahrb. 15. Bd., Jena 1906, p. 299.
A. Seibert (New York), Prophylaxis in epidemic cerebro-spinal Meningitis. The Journal of the Americ. Medical Association 1907 Vol. 49 Nr. 20.
W. Silberschmidt, Mitteilungen über epidemische Cerebrospinal-Meningitis. Corresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1906 Nr. 14.
O. Simionesco, Microbes des méningites cérébro-spinales. Thèse. Paris 1900, No. 336.
H. Talabère, Contribution à l'étude de la méningite cérébro-spinale métapneumonique. Thèse. Lyon 1900, No. 58.
C. Tüngel, Klinische Mitteilungen von der medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Hamburg aus dem Jahre 1858 (Hamburg 1860) p. 60 und in den klinischen Mitteilungen von der medizinischen Abteilung desselben Krankenhauses 1862/3 (Hamburg 1864) p. 125 u. ff. (Einige Fälle von protrahierter Meningitis cerebralis mit Hydrops ventriculorum.)
Ch. Vedel, Contrib. à l'étude des méningites cérébro-spinales. Thèse. Montpellier 1902, No. 89.
Verill, Bullet. gén. de thér. 1905, 23 (Refer. in den Fortschr. der Mediz. 1905 p. 739).
Vigne, R. A., Relation d'une épidémie de méningite cérebro-spinale. Thèse de Paris 1895 (1894/5 No. 332).
J. Vorschütz, cf. Referat in der Semaine médicale 1907 p. 153: „La stase hyperémique associée à la ponction contre la méningite cérébro-spinale épidémique".
A. Wassermann, s. Kolle.
Ders., Über die bisherigen Erfahrungen mit dem Meningokokkenheilserum bei Genickstarrekranken. Deutsche med. Wochenschr. 1907 p. 1585 Nr. 39.
A. Weichelbaum, Meningitis cerebro-spinalis. Wiener med. Wochenschrift 1906 Nr. 29.
Westenhoeffer, Bericht über die Ergebnisse seiner pathologisch-anatomischen Untersuchungen während der Genickstarreepidemien in Oberschlesien im Jahre 1904/5 im 15. Band des klinischen Jahrbuchs p. 657. (W. gibt an, daß erst, als die Entnahme des Sekrets durch die tief in den Nasengang und durch ihn in den Schlundkopf eingeschobene Sonde geschah, verläßliche Ergebnisse erzielt wurden. Es konnte somit die Diagnose schon sehr frühzeitig und ohne jeden Eingriff gestellt und ev. auch die für die Übertragung in Betracht kommenden Kokkenträger ermittelt werden.)
Ders., Pathologische Anatomie und Infektionsweg bei der Genickstarre. Berl. kl. Wochenschr. 1905 Nr. 24 p. 737.
Ders., Die Rachenerkrankung bei der Genickstarre. Fortschritte der Medizin 1905 Nr. 29.
Ders., Pathol.-anat. Ergebnisse d. oberschles. Genickstarreepidemie von 1905. Klin. Jahrb. 15. Band, Jena 1906, p. 657.
Ders., Über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse von der übertragbaren Genickstarre. Berl. kl. Wochenschr. 1906 Nr. 39 u. 40.
Wennagel. Das Kernig'sche Symptom usw. Straßburger Inaug.-Dissert. 1905
Widal, Semaine médicale 1907 p. 346 (Diskussionsbemerkung zu dem Vortrage von Claude, Suite éloignée des lésions du système nerveux concomittantes des lésions méningitées cérébro-spinales in der Soc. médic. des hôpit. Séance du 12/7 1907).
W. Wright, The rash in cerebrospinal meningitis. Lancet 1906, Sept. 15.
L. Zupnik, Die Beziehungen der Meningokokken zu den Gonokokken. Berl. klin. Wochenschr. 1906 Nr. 53.

Zusatz bei der Korrektur.

Kernig, Über die Beugungskontraktur im Kniegelenk bei Meningitis (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 64, 1907 p. 19) — sehr ausführliche Darstellung u. Literatur. —

XVIII.

Aus der medizinischen Klinik der Jagiellonischen Universität in Krakau, unter Leitung des Prof. W. Jaworski.

Über den Einfluß der Phosphorvergiftung auf die morphologischen Elemente des Blutes bei Menschen und Tieren.

Von

Dr. Taddäus Pisarski.

Die Frage der Stoffwechselstörungen bei der Phosphorvergiftung wurde schon öfters und erschöpfend bearbeitet. Man beschäftigte sich auch viel mit den chemischen Veränderungen des Blutes im Verlaufe dieser Vergiftung und zwar mit der Reaktion, dem Fett- und Eiweißgehalte des Blutes. Verhältnismäßig am wenigsten wurden die histologischen Veränderungen des Blutes untersucht und die Arbeiten, die wir aus der spärlichen Literatur sammeln konnten, beweisen, daß die Verfasser hauptsächlich die quantitativen Verhältnisse der Leukocyten, Erythrocyten und des Hämoglobinprozentes verfolgten; die qualitativen Veränderungen dagegen fast nicht berücksichtigten. Taußig erwähnt zwar in wenigen Worten in seiner, an der Klinik v. Jaksch und unter seiner Leitung ausgeführten Arbeit, von der Untersuchung trockener nach der Aldehoff'schen Methode gefärbter Präparate, es scheint jedoch, daß dieser Verfasser nicht in allen Fällen gefärbtes Blut untersuchte.

Die ersten, die sich mit den quantitativen Verhältnissen im Blute bei der Phosphorvergiftung beschäftigten, waren A. Fränkel und F. Röhmann im Jahre 1880. Die Verfasser verfolgten in ihrer Arbeit den Zusammenhang zwischen der Leberfunktion und Stoffwechselstörung durch Phosphorvergiftung bei Vögeln. Zum Schlusse dieser Arbeit fügen sie die, am Hühnerblute gemachten Beobachtungen hinzu, aus denen folgt, daß der Phosphor einen starken Zerfall der roten Blutkörperchen bedingt. In diesem starken Zerfalle der Erythrocyten sehen die Verfasser die Ursache der Störung der Oxydationsprozesse im Körper.

Eine ganze Reihe von Autoren, die sich später mit der Frage des Stoffwechsels im Verlaufe der Phosphorvergiftung beschäftigten, überträgt die von Fränkel und Röhmann an Hühnern gewonnenen Resultate auf den Menschen und behauptet, daß es auch beim Menschen im Verlaufe einer Phosphorvergiftung zu einem Zerfalle von Erythrocyten kommt. Erst die im Jahre 1892 von Taußig veröffentlichte Arbeit, macht diesen falschen Behauptungen ein Ende und beweist, daß das Hühner- und Menschenblut sich ganz verschieden unter dem Einflusse des Phosphors verhält.

In den Arbeiten von Taußig, v. Jaksch, Münzer, Grawitz, Gowers, Limbeck, wurde die Tatsache bestätigt, daß unter dem Einflusse der Phosphorvergiftung es beim Menschen zu einer transitorischen Polycythämie kommt. Durch viele Autoren wurde auch bewiesen, daß die Zahl der Leukocyten im ersten Momente nach dem Eindringen des Phosphor in den Körper, eine Verminderung erleidet und daß im weiteren Verlaufe, wenn der Fall einen günstigen Ausgang hat, eine Leukocytose erscheint; in letal endenden Fällen besteht die Leukopenie bis zum Ende.

Die Erscheinung der Polycythämie erklärt Limbeck durch die Eindickung des Blutes infolge des Erbrechens. v. Jaksch, der diese Erscheinung auch bei den nicht erbrechenden Kranken beobachtete, nimmt an, daß sie von zwei Ursachen abhängig sein kann: entweder reizt der Phosphor die Organe, in welchen die Erythrocyten gebildet werden und verursacht eine vermehrte Produktion derselben oder aber diese Erscheinung kommt zum Vorschein infolge der, durch Erbrechen verursachten Eindickung des Blutes. Grawitz dagegen ist der Meinung, daß die bei Phosphorvergiftung auftretende Polycythämie als eine von der Anwesenheit der Galle im Blute abhängige Erscheinung zu deuten ist; denn es ist festgestellt worden, daß sogar bei dem Icterus catarrhalis eine Polycythämie gefunden wurde.

Zu eingehenden Untersuchungen über das Blut, der mit Phosphor vergifteten Menschen, regte uns ein, am Anfange des Schulsemesters 1906/07 in der medizinischen Klinik beobachteter Fall an. Er betraf ein mit Phosphor vergiftetes Dienstmädchen, in dessen Blute, in einem gewissen Stadium, Normoblasten und neutrophile Myelocyten gefunden wurden, Tatsachen, die bis jetzt nicht beschrieben wurden und die theoretisch nicht ohne Bedeutung sind.

Die Blutuntersuchung wurde immer im nüchternen Zustande der Kranken unternommen. Das Blut entnahm man dem Ohrläppchen, nach genauer Reinigung desselben mit Äther. Die Methodik der Unter-

suchung war immer folgende: zuerst bestimmte man den Hämoglobingehalt, damit das Blut durch längeres Stehen seinen Farbenton nicht veränderte; zu dieser Bestimmung diente der Hämometer nach Fleischl. Dann besichtigte man das Blut im Nativpräparate. Zur Zählung der Erythrocyten benutzte man die Thoma-Zeiß'sche Kammer. Die Leukocyten berechnete man mit Hilfe der Türk'schen Kammer, die eine viel genauere Zählung als es die Thoma-Zeiß'sche Kammer erlaubt. Zur Verdünnung diente eine 1 %, wässerige Essigsäurelösung mit Zusatz von Gentianaviolett; diese Flüssigkeit wurde nach der Türk'schen Vorschrift zubereitet. Verdünnung 1 : 20. Trockene und fixierte Präparate färbte man überwiegend mit dem Jenner'schen Farbstoffe. Manchmal nur, wenn es sich um ein genaueres Studium der Zellkerne handelte, bediente man sich der Leishman'schen oder Giemsa'schen Lösung. Bei der Zählung der Lymphocyten berücksichtigte man keine großen und kleinen Formen, sondern sie wurden zusammengerechnet. Auch die Ehrlich'schen mononucleären großen Zellen und Übergangsformen wurden gemeinschaftlich addiert.

Fall I. E. S., 20jährige Metallfabrikarbeiterin. Am 25. Oktober 1906 Tentamen Suicidii durch Trinken einer alkoholischen Lösung von 3 Schachteln Phosphorzündhölzchen. 2 Stunden nachher stellten sich Schmerzen in der Bauchhöhle und heftiges Erbrechen ein, die 24 Stunden dauerten. Am nächsten Tage kam das Erbrechen nur nach dem Essen. Am 28. Oktober verschlimmerte sich der Zustand, die Schwäche wurde größer, so daß im Laufe des Tages die Kranke dreimal ohnmächtig wurde. In der Nacht vom 28. auf 29. Oktober brachte man die Kranke in die medizinische Klinik. Eine genauere Anamnese erwies, daß sie in der Kindheit Masern, vor 9 Jahren Gehirnentzündung, und vor 3 Jahren eine Bleichsucht überstanden hat; der Vater sollte an Lungentuberkulose gestorben sein; die Geschwister sind gesund. Die Kranke klagt über allgemeine Schwäche, Kreuzschmerzen und Schmerzen in den unteren Extremitäten, Schlaflosigkeit; der Durst ist gesteigert; der Appetit normal, die Kranke kann jedoch nicht essen, infolge des Magendruckes, der fortwährenden Übelkeiten, des Aufstoßens und des Schluckens; sie klagt auch über konstante Schmerzen in der Bauchhöhle, die sich beim Betasten steigern. Nach jedesmaligem Einnehmen der Nahrung hat sie Erbrechen mit Schmerzen. Stuhlverstopfung. Die objektive Untersuchung am 29. Oktober zeigt: die Kranke ist apathisch: Temperatur 38,2 ° C; Puls 80, regelmäßig, gut gespannt; die Zahl der Atemzüge 32; der Knochenbau kräftig; die Ernährung gut; die Haut trocken, leicht ikterisch gefärbt; die Bindehaut der Augäpfel ikterisch gefärbt; die Schleimhaut des Rachens und der Bogen gerötet, die linke Mandel hypertrophisch, die Zunge belegt; die Schilddrüse etwas hypertrophisch; die Wirbelsäule und die Rippen auf Druck schmerzhaft; die Herztöne dumpf aber rein, der zweite Ton an der Aorta etwas akzentuiert; der Bauch beim Betasten schmerzhaft; die Leber (perkutorisch) liegt einen Finger breit unter dem Rippenbogen, auf Druck ist sie schmerzhaft, palpatorisch nicht nachweisbar infolge der Spannung der Bauchdecken; die Milz gut palpabel unter dem Rippenbogen, schmerzhaft, mit einem harten, glatten Rande; im übrigen normale Verhältnisse.

Der erbrochene Mageninhalt besteht aus der genossenen Nahrung; reagiert sauer; der gänzliche Aziditätsgrad beträgt 4°, HCl = 0, Milchsäure und Fettsäuren in Spuren; auflösbares Albumen und Pepton sind nachweisbar; die Blutprobe negativ.

Die Harnuntersuchung weist eine kleine Spur von Eiweiß und die Anwesenheit von Gallenfarbstoffen nach. Der ikterisch gefärbte Harnbodensatz besteht aus plattem Epithel, Nierenepithel, Mikroorganismen und amorphen Uraten.

Im Stuhl wurden Eier von Trichocephalus dispar gefunden. Am Ankunftstage fieberte die Kranke bis 38,2° C, am nächsten Tage fiel das Fieber und bis zum Ende des Aufenthaltes in der medizinischen Klinik überstieg es 37° C nicht.

Die Blutuntersuchung am 29. Oktober d. i. am Ankunftstage erwies: Leukocytenzahl 1900; Erythrocytenzahl 6000000; Verhältnis 1:3157; Hb 100%; Färbeindex 0,8; die Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt und die Geldrollenbildung normal; in dem Verhalten der Blutplättchen und des Fibrins bemerkte man keine Veränderungen. Im Trockenpräparat: Erythrocyten zeigten eine Monochromatophilie; Differentialzählung: Polymorphkernige neutrophile 5%; Lymphocyten 67%; Mastzellen sowie auch eosinophile Zellen wurden nicht gefunden; Mononucleäre große Ehrlich'sche Zellen und Übergangsformen 28%; ein monochromatophiler Normoblast.

Am 30. Oktober fühlt sich die Kranke sehr schwach und beklagt sich über Schmerzen im ganzen Körper. Temperatur 36,6° C. Puls 72, regelmäßig. Zahl der Atemzüge 28. Körpergewicht 50,900 kg. Ikterus. Zunge etwas belegt. Der ganze Bauch beim Betasten schmerzhaft. Nach jedesmaligem Essen Erbrechen, der Durst ist gesteigert. Leber unter dem Rippenbogen, beim Betasten schmerzhaft. Milz einen Finger unter dem Rippenbogen, schmerzhaft. Die Kranke nimmt Perhydrol 1,50 auf 200 Wasser 3 mal täglich 1 Eßlöffel ein.

Am 31. Oktober ist die Schwäche groß, Schmerzen in der ganzen Bauchhöhle und den unteren Extremitäten. Status afebrilis. Puls 80, regelmäßig. Zahl der Atemzüge 30. Ikterus. Zunge belegt. Bauch beim Betasten schmerzhaft. Fortwährendes Erbrechen nach jedem Essen. Leber 3 Finger unter dem Rippenbogen, schmerzhaft. Milz unter dem Rippenbogen tastbar.

Außer Perhydrol bekommt die Kranke Koffein 3 : 200, zweistündlich 1 Eßlöffel, Kokain 1% tropfenweise, Einläufe von morschiner Salz, Eispillen zum Schlucken und schwarzen Kaffee.

Blutuntersuchung an diesem Tage: Leukocytenzahl 6360; Erythrocytenzahl 5640000; Verhältnis 1 : 886; Hb 100%; Färbeindex 0,8; Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt und die Geldrollenbildung normal. Blutplättchen und Fibrinnetz in normaler Menge. Monochromatophile. Differentialzählung: Polymorphkernige neutro-

phile 8,5 %; Lymphocyten 72,5 %; Basophile 0,8 %; Eosinophile 0,8 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 3,4 %.

Am 2. November fühlt sich die Kranke besser, Übelkeit geringer. Der Ikterus verminderte sich. Zunge belegt. Der Bauch ist noch beim Betasten schmerzhaft. Erbrechen seltener. Die Kranke verlangt zu essen. Leber zwei Finger unter dem Rippenbogen, schmerzhaft. Milz unter dem Rippenbogen tastbar.

Blutuntersuchung: Leukocytenzahl 6400; Erythrocytenzahl 5200000; Verhältnis 1 : 812; Hb 95 %; Färbeindex 0,9; die Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt und die Geldrollenbildung normal. Blutplättchen und Fibrinnetz in normaler Menge. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 17 %; Lymphocyten 66 %; Mastzellen 1 %; Eosinophile 5 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 11 %.

Am 4. November ist der Zustand noch besser, die Kranke beklagt sich noch über leichte Schmerzen im Gürtel. Körpergewicht 53,400 kg. An der Haut Spuren von Ikterus. Zunge belegt. Der Bauch ist noch in der Gegend der Leber und Milz schmerzhaft. Die Kranke erbricht nicht, hat Hunger.

Am 6. Oktober fühlt sich die Kranke sehr gut.

Blutuntersuchung an diesem Tage: Leukocytenzahl 12060; Erythrocytenzahl 3760000; Verhältnis 1 : 311; Hb 85 %; Färbeindex 1,1; Farbe und Gestalt der Erythrocyten sowie die Geldrollenbildung normal. Blutplättchen in normaler Menge; Fibrinnetz scheint geringer zu sein. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 62,7 %; Lymphocyten 23,6 %; Mastzellen wurden nicht gefunden; Eosinophile 1,8 %; neutrophile Myelocyten 6,8 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 5,5 %.

Die Kranke wurde am 14. November geheilt entlassen.

Fall II. M. D., 21jähriges Dienstmädchen. Am 25. Januar 1907 nahm sie in selbstmörderischer Absicht $^3/_4$ Schachtel Phosphorzündhölzchen und einige Köpfe von den sog. schwedischen Zündhölzchen ein. Eine halbe Stunde nachher stellten sich Übelkeit, Schmerzen im Epigastrium, endlich Erbrechen ein. Der herbeigeholte Arzt verschrieb ein emetisches Mittel, nach dessen Einnehmen die Kranke stark erbrach. Am nächsten Tage verschwanden diese Beschwerden und die Kranke fühlte nur eine Schwäche. Am 29. Januar brachte man die Kranke in die medizinische Klinik. Die Kranke beklagt sich über eine leichte Schwäche und über einen leichten Druck im Epigastrium. Der Bauch, besonders in der Magengegend, beim Druck empfindlich. Im übrigen normale Verhältnisse. Harnuntersuchung negativ.

Blutuntersuchung am 31. Januar: Leukocytenzahl 6600; Erythrocytenzahl 5416000; Verhältnis 1 : 820; Hb 100 %; Färbeindex 0,9; Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt und die Geldrollen-

bildung normal. Blutplättchen und Fibrin in normaler Menge. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 45,04 %; Lymphocyten 44,9 %; Mastzellen 0,4 %; Eosinophile 5,7 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 4,08 %.

Am 2. Februar traten alle Symptome der Krankheit zurück. Die Blutuntersuchung ergab folgenden Befund: die Leukocytenzahl 5800; die Erythrocytenzahl 4864000; das Verhältnis 1 : 838; Hb 95 %; der Färbeindex 0,9. Die Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt, die Geldrollenbildung, sowie auch die Blutplättchen und das Fibrin verhalten sich normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 54,3 %; Lymphocyten 35 %; Basophile 1,08 %; Eosinophile 3,2 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 5 %.

Am 4. Februar verließ die Kranke die medizinische Klinik im vollkommen guten Zustande.

Fall III. M. K., 18jährige Tabakfabrikarbeiterin. Am 3. Februar 1907 trank sie eine alkoholische Lösung von 8 Schachteln Phosphorzündhölzchen aus. Eine halbe Stunde nachher heftiges Erbrechen, und wie sie angibt, erbrach sie dabei alles, was sie getrunken hat. Draußen war schon mit Magensonde der Rest des getrunkenen Giftes ausgehebert worden.

Am 4. Februar brachte man die Kranke in die medizinische Klinik. Sie beklagt sich über Schmerzen in der Magengegend, verminderten Appetit, Schmerzen im Rachen und Brust beim Schlucken, fühlt sich dabei auch sehr geschwächt. Kopfschmerz. Leichte Heiserkeit und Husten. Nach dem Essen oder Trinken Aufstoßen und Übelkeit. Kein Erbrechen. Kein Fieber. Der Puls 102, regelmäßig, gut gespannt. Die Gegend des weichen Gaumens etwas gerötet, die Mandeln vergrößert. Leber (perkutorisch) um ein geringes vergrößert, leicht palpabel, auf Druck schmerzhaft. Sonst normaler Befund. Die Harnuntersuchung negativ. Die Kranke bekommt eine 2 % Lösung von Perhydrol, zweistündlich 1 Kaffeelöffel.

Blutuntersuchung an diesem Tage ergibt: Leukocytenzahl 7600; Erythrocytenzahl 4584000; Verhältnis 1 : 603; Hb 87 %; Färbeindex 0,9; Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt, die Geldrollenbildung sowie Blutplättchen und Fibrin normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 63,2 %; Lymphocyten 28.5 %; die Mastzellen wurden nicht gefunden; Eosinophile 3,1 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 5,1 %.

Am 6. Februar ist der Zustand der Kranken derselbe wie früher. Die Blutuntersuchung zeigt: Leukocytenzahl 9400; Erythrocytenzahl 4920000; Verhältnis 1:523; Hb 85 %; Färbeindex 0,8; Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt, die Geldrollenbildung, sowie

Blutplättchen und Fibrinmenge normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige Neutrophile 61,7 %; Lymphocyten 26 %; Mastzellen 1,1 %; Eosinophile 3,7 %; Mononucleäre und Übergangsformen 6,7 %.

Am 8. Februar derselbe Zustand. Blutuntersuchung: Leukocytenzahl 4800; Erythrocytenzahl 5 200 000; Verhältnis 1:1083; Hb 75 %; Färbeindex 0,7. Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt und Geldrollenbildung normal; Blutplättchen und Fibrinnetz in normaler Menge. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 57,1 %; Lymphocyten 29 %; Basophile 0,5 %; Eosinophile 5,1 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 7 %.

Die Kranke verließ am 20. Februar 1907 im vollkommen guten Zustande die medizinische Klinik.

Fall IV. L. M., 19jähriger Bronzearbeiter. Am 5. Februar 1907 löste er 8 Schachteln von Phosphorzündhölzchen in $^1/_4$ Liter Alkohol auf und trank das aus. Die sofort herbeigeholte Rettungsgesellschaft hat dem Kranken den Magen ausgehebert und ausgespült. Nach der Ankunft in der medizinischen Klinik spülte man den Magen noch einmal mit Kaliumhypermanganatlösung und destilliertem Wasser aus. Der Kranke beklagt sich jetzt über den gesteigerten Durst und leichte Schmerzen in der Magengegend. Der weiche Gaumen leicht gerötet, die Zunge leicht belegt. Aus der Mundhöhle Phosphorgeruch. Sonst normale Verhältnisse. Die Harnuntersuchung negativ. Kein Erbrechen. Der Kranke bekommt innerlich zweistündlich 1 Kaffeelöffel von 2 % Perhydrollösung.

Blutuntersuchung: Leukocytenzahl 8000; Erythrocytenzahl 5 984 000; Verhältnis 1:748; Hb 105 %; Färbeindex 0,9; Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt und Geldrollenbildung normal. Blutplättchen und Fibrin in normaler Menge. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 80,06 %; Lymphocyten 14,5 %; Mastzellen wurden nicht gefunden; Eosinophile 3,2 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 1,6 %.

Am 7. Februar ist die Zunge noch belegt, der Durst gesteigert. Blutuntersuchung: Leukocytenzahl 6400; Erythrocytenzahl 4 672 000; Verhältnis 1 : 730; Hb 95 %; Färbeindex 1,02. Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt und die Geldrollenbildung normal. Blutplättchen und Fibrinmenge auch normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 77,5 %; Lymphocyten 17 %; die Mastzellen wurden nicht gefunden; Eosinophile 0,7 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 4,6 %.

Am 9. Februar ist der Zustand des Kranken vollkommen gut; die Blutuntersuchung zeigt: Leukocytenzahl 6600; Erythrocytenzahl 5 040 000; Verhältnis 1 : 763; Hb 85 %; Färbeindex 0,85; Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt, die Geldrollenbildung, sowie

Blutplättchen und Fibrinmenge normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 81,08 %; Lymphocyten 11,7 %; Basophile 0,9 %; Eosinophile 2,7 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 3,6 %.

Der Kranke verließ die Klinik am 15. Februar 1907 geheilt.

Fall V. A. M., 20jähriges Dienstmädchen. Am 17. April 1907 trank sie eine alkoholische Lösung von 4 Schachteln Phosphorzündhölzchen. Eine Viertelstunde nachher brachte man sie in die Klinik, wo der Magen ausgehebert und mit Perhydrol ausgespült wurde. Unterwegs erbrach sie viermal, das Erbrochene war wässerig, von deutlichem Phosphorgeruch. Die Kranke ist geschwächt, unruhig, beklagt sich über leichte Schmerzen im Epigastrium. Schleimhaut des Rachens und der Bogen angeschwollen, gerötet, Mandeln hypertrophisch. Die linke Lungenspitze steht etwas niedriger, als die rechte. In der linken Lungenspitze ist der Perkussionsschall kürzer, das vesikuläre Atmen etwas verschärft. Sonst normale Verhältnisse. Im Stuhl wurden die Eier von Trichocephalus dispar gefunden. Im Harne ist die Menge der Gallenfarbstoffe gesteigert.

Blutuntersuchung an diesem Tage ergibt: Leukocytenzahl 7200; Erythrocytenzahl 5144000; Verhältnis 1 : 714; Hb 90 %; Färbeindex 0,8. Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt, die Geldrollenbildung, Menge der Blutplättchen und des Fibrins normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 59 %; Lymphocyten 36 %; Mastzellen 1,1 %; Eosinophile wurden nicht gefunden; Mononucleäre große und Übergangsformen 3,5 %.

Am 18. April fühlt sich die Kranke subjektiv vollkommen gut. Die Haut ist leicht ikterisch gefärbt. Zunge etwas belegt. Bei der Untersuchung des Herzens fand sich an diesem Tage überall ein systolisches Geräusch. Appetit schlecht. Leber tastbar unter dem Rippenbogen. Innerlich nimmt die Kranke eine 1 % Perhydrollösung.

Am 19. April ist das subjektive Befinden vollkommen gut. Leichter Ikterus. Die Geräusche im Herzen bestehen fort. Leber zwei Finger niedriger als am 18. April.

Blutuntersuchung: Leukocytenzahl 8400; Erythrocytenzahl 5840000; Verhältnis 1 : 695; Hb 90 %, Färbeindex 0,7; die Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt, die Geldrollenbildung, Menge der Blutplättchen und des Fibrins sind normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige Neutrophile 66,2 %; Lymphocyten 27,8 %; Mastzellen 0,6 %; Eosinophile wurden nicht gefunden; Mononucleäre große und Übergangsformen 5 %.

Am 21. April ist der Zustand so wie früher, nur die Leber wurde etwas kleiner als am 19. April. Blutuntersuchung: Leukocytenzahl 6400; Erythrocytenzahl 5760000; Verhältnis 1 : 900; Hb 90 %; Färbeindex 0,8. Die Farbe der Erythrocyten, ihre Ge-

stalt, die Geldrollenbildung, Menge der Blutplättchen und des Fibrins normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 56,1 %; Lymphocyten 34 %; Mastzellen 1,1 %; Eosinophile 1,1 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 6 %.

Am 25. April ausgeführte Blutuntersuchung ergibt: Leukocytenzahl 10800; Erythrocytenzahl 5736000; Verhältnis 1,531; Hb 90 %, Färbeindex 0,7. Die Farbe der Erythrocyten, ihre Gestalt, die Geldrollenbildung, Menge der Blutplättchen und des Fibrins normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige neutrophile 59 %; Lymphocyten 20,2 %; Mastzellen 2,3 %; Eosinophile 2,3 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 3 %.

Die Kranke verließ die Klinik am 3. Mai 1907.

Fall VI. A. W., 36jährige Frau eines Beamten. Am 26. April 1907 trank sie eine alkoholische Lösung von 2 Schachteln Phosphorzündhölzchen; eine halbe Stunde nachher brachte man die Kranke in die Klinik, wo man ihr den Magen mit Perhydrollösung ausspülte. Subjektive Beschwerden bestehen nicht. Objektiv kann man nur einen leichten Zungenbelag, ein leises systolisches Geräusch am Herzen und gesteigerte Sehnenreflexe finden; sonst normale Verhältnisse. Die Harn- und Stuhluntersuchung negativ.

Blutuntersuchung: Leukocytenzahl 8000; Erythrocytenzahl 5440000; Verhältnis 1:680; Hb 90 %; Färbeindex 0,8. Farbe der Erythrocyten, Gestalt, die Geldrollenbildung, Menge der Blutplättchen und des Fibrins normal. Monochromatophilie. Polymorphkernige Neutrophile 70 %; Lymphocyten 18 %; Mastzellen 0,7 %; Eosinophile 0,7 %; Mononucleäre große und Übergangsformen 9 %.

Am 4. Mai 1907 verließ die Kranke die Klinik.

Von sechs Fällen der Phosphorvergiftung, die in der Krakauer medizinischen Klinik beobachtet wurden, stellt sich also der erste Fall (Tabelle I) als eine schwere, mit weitgehenden Leberveränderungen verlaufende Vergiftung dar und den Beweis dafür liefert die starke Vergrößerung der Lebergrenzen, deutlicher Ikterus, Erbrechen, die Erhöhung der Körpertemperatur (38,2° C) und allgemeine Mattigkeit. Diese schwere Allgemeinstörung des Organismus wird von weitgehenden, sowohl quantitativen als auch qualitativen Blutveränderungen begleitet, die beweisen, daß die Blutbildungsorgane durch die Phosphoreinwirkung beeinflußt wurden. Und so sehen wir, daß am fünften Tage nach Einnehmen des Giftes, in der Akme der klinischen Erscheinungen der Vergiftung, die Leukocytenzahl kaum 1900 im cmm beträgt. Es ist das eine bedeutende Leukopenie, besonders wenn man berücksichtigt,

daß die Kranke erbricht und fiebert, daß also durch die ersterwähnte Tätigkeit eher eine scheinbare, durch den zweiten Zustand eine echte Leukocytose entstehen könnte. Wenn man weiter diese Leukopenie verfolgt, so sieht man, daß sie ausschließlich granulierte Zellen betrifft, denn eine Differentialzählung zeigt nur 5 % polymorphkernige, neutrophile Zellen, und eosinophile und basophile Zellen konnten sogar nicht gefunden werden. Die nicht granulierten Zellen, also die Lymphocyten und die Ehrlich'schen mononucleären großen Zellen, unterlagen keinen Veränderungen; denn obwohl ihre Ziffern bei der Differentialzählung ziemlich hoch ist (Lymphocyten 67 %, Mononucleäre große und Übergangsformen 28 %), so ist das doch nur eine scheinbare Erhöhung, hervorgerufen durch die Erniedrigung des Gehaltes an granulierten Zellen. Die weitere Beobachtung der Leukocyten zeigte, daß parallel mit der Besserung des Allgemeinzustandes der Kranken, die absolute Zahl der Leukocyten wuchs, bis sie schließlich in eine Leukocytose überging. Gleichzeitig erschienen im zirkulierenden Blute neutrophile Myelocyten. Das ganze Verhalten der Leukocyten könnte man sich z. B. so erklären, daß Phosphor nach dem Eindringen in den Organismus auf das Knochenmark wirkt, indem er im ersten Momente seine Fähigkeit, granulierte Leukocyten zu bilden, beeinträchtigt; als Beweis dafür ist die Verminderung oder sogar der vollkommene Mangel an diesen Elementen im zirkulierenden Blute anzusehen. Solche Verminderung dieser Zellen könnte zwar auch durch einen mächtigeren Zerfall derselben im zirkulierenden Blute zustande kommen, ohne daß die Fähigkeit des Knochenmarkes diese Elemente zu bilden eine Verminderung erlitt, aber es widerspricht dem dieser Umstand, daß nie, weder im nativen noch im gefärbten Präparate, zerfallene Zellen, Granula oder Kerne gefunden wurden, so wie auch das Erscheinen der neutrophilen Myelocyten, deren Anwesenheit im zirkulierenden Blute immer an die Reizung des Knochenmarkes hinweist. Gleichzeitig mit dem Erscheinen der Myelocyten konstatierte man eine überwiegend neutrophile Leukocytose und das Allgemeinbefinden der Kranken begann sich von diesem Momente an zu verbessern.

Was die Erythrocyten anbelangt, so haben wir auch, wie andere Verfasser, in unserem Falle eine anfangs ziemlich bedeutende Polycythämie beobachtet, die sich später, mit der Besserung des Allgemeinzustandes, allmählich verminderte. Die letzte Blutuntersuchung zeigte 3760000 Erythrocyten im cmm. Bei dieser letzten Untersuchung war der Färbeindex 1:1. Bei den früheren Unter-

suchungen schwankte der Färbeindex zwischen 0,8—0,9. Diese Erscheinung erklären wir folgendermaßen: wenn der die Polycythämie hervorrufende Reiz vorübergegangen ist, zerfällt die im Blute zirkulierende übermäßige Zahl der Erythrocyten und diese kleinsten Bruchstücke roter Blutkörperchen, die man schon unter dem Mikroskope als Erythrocyten nicht mehr zählen kann, verursachen doch eine scheinbare Erhöhung des Hämoglobinprozents im Fleischlschen Hämometer. Auf diese Weise entsteht ein so hoher Färbeindex. Ähnliche Erklärungen gibt auch Grawitz für das Vorkommen eines hohen Färbeindex bei der perniziösen, progressiven Anämie. Außer den quantitativen Veränderungen in den Erythrocyten, beobachteten wir auch qualitative in der Form des Erscheinens der Normoblasten. Diese Gebilde, die im normalen Blute nicht vorkommen, erscheinen im zirkulierenden Blute nur infolge einer Reizung des Knochenmarks und deuten immer auf eine erhöhte Funktion desselben hin.

Zum Schlusse der Beschreibung dieses Falles möchten wir noch eins anführen, nämlich die Schmerzhaftigkeit der Wirbelknochen und Rippen beim Beklopfen, über die sich die Kranke beklagte. Dieses Symptom begleitet fast immer die Erkrankungen des Knochenmarks und wir sehen in ihm hier noch einen Beweis mehr, daß das Knochenmark infolge der Phosphoreinwirkung gereizt wurde.

In folgenden fünf Fällen kamen Rettungsmaßnahmen sehr schnell nach dem Einnehmen des Giftes zur Anwendung; es stellten sich also keine tieferen Veränderungen ein, trotzdem gelangte jedoch zweifelsohne ein gewisses Quantum des Phosphor in die Gedärme und wurde resorbiert. Die Blutuntersuchungen zeigten in diesen Fällen ausnahmslos eine Polycythämie. Dieser Befund muß der Phosphoreinwirkung zugeschrieben werden, da keine von diesen Kranken weder erbrach noch andere Symptome zeigte, die eine Eindickung des Blutes annehmen ließen. Absolute Zahl der Leukocyten unterlag keinen Veränderungen, dagegen ließ sich in den Fällen II, III und V Verminderung des Prozentes der polymorphkernigen neutrophilen Zellen konstatieren, eine Erscheinung, die im Falle I stark ausgesprochen war. Hämoglobinmenge, Blutplättchen und Fibrinnetz blieben ohne Veränderung.

Zu diesen in der medizinischen Klinik beobachteten Fällen fügen wir die Beschreibung einer Reihe von Versuchen an den Tieren hinzu und zwar an Kaninchen, Hühnern und Hunden, bei welchen wir experimentell entweder eine akute oder chronische Phosphorvergiftung hervor-

riefen und die durch diese Vergiftung hervorgerufenen Blutveränderungen verfolgten. Die Tiere wurden immer mit gleicher Nahrung gefüttert (die Kaninchen bekamen rote Rüben und Hafer, der Hund Fleisch und Milch, die Hähne Hafer), immer in gleicher Menge und in derselben Zeit. Die Blutuntersuchungen wurden auch immer um dieselbe Zeit vorgenommen. Bevor man den Tieren Phosphor einspritzte, untersuchte man mehrmals das Blut und erst die auf diese Weise gewonnenen Durchschnittszahlen dienten zum Vergleiche.

Kaninchen.

Die Versuche wurden an 4 Kaninchen angestellt. Methoden und Untersuchungsreihen sind dieselben wie bei der Untersuchung des menschlichen Blutes. Das Blut wurde einer kleinen Vene an der Ohrmuschel entnommen.

Bei den drei ersten Kaninchen fanden sich schon normalerweise Normoblasten im Blute.

Die Differentialzählung am gefärbten Präparate wurde öfters durch die Differentialzählung in der Türk'schen Kammer kontrolliert, mit der wir fast dieselben Zahlen erhielten wie bei der Zählung im gefärbten Präparate.

In der Zählkammer kann man sehr genau die polymorphkernigen von den mononucleären Zellen unterscheiden, unmöglich dagegen ist die Unterscheidung zwischen den pseudoeosinophilen und basophilen Zellen. Die Lymphocyten erscheinen als kleine Zellen mit einem schmalen Protoplasmasaum und einem bläschenförmigen Kerne, der manchmal hufeisenförmig gekrümmt ist, im Gegensatze zu den mononucleären großen, die sich von den Lymphocyten durch die Größe und einen stark violett gefärbten Kern unterscheiden; dieser Kern füllt fast die ganze Zelle aus und stellt sich knäuelförmig vor; das Protoplasma sieht man entweder als einen sehr schmalen Saum oder es kann sogar vollkommen unsichtbar sein.

Der Giemsa'sche Farbstoff, mit dem wir manchmal die Präparate zu färben versuchten, färbt die pseudoeosinophile Granulation unvollständig. Das Delafield'sche Hämatoxylin färbt die Kerne ausgezeichnet, die pseudoeosinophilen Granulationen aber bleiben bei dieser Methode ungefärbt.

Kaninchen Nr. I.

Das Kaninchen wiegt 2700 g. Am 31. Dezember 1906 um 5 Uhr abends eine subkutane Injektion von 0,015 Phosphor in Öl aufgelöst.

2. Januar 1907. Nach 48 Stunden ist das Kaninchen geschwächt, frißt das gereichte Futter nicht; es wiegt 3000 g.

3. Januar 1907. Um 3 Uhr nachmittags, d. i. 70 Stunden nach der Phosphorinjektion ging das Kaninchen zugrunde. 2 Stunden nachher ausgeführte Sektion zeigte: die Leber vergrößert, brüchig, von hell gelblichbrauner Farbe. Der Herzmuskel blaß, mit sichtbaren, gelblichen Partien. Ähnliche Veränderungen in den Nieren. Die Milz zeigt eine akute Schwellung.

Die histologische Untersuchung. Die Leber zeigt eine fettige Infiltration; in einem mit Sudan III gefärbten Präparate sieht man kleine und große ziegelrote Fettkügelchen. Der Herzmuskel ist fettig entartet.

Tabelle I.

	Datum	% Hb	Zahl der Erythrocyten	Zahl der Leukocyten	Neutrophile Zellen %	Eosinophile Zellen %	Basophile Zellen %	Lymphocyten %	Mononucleäre große und Übergangsformen %	Neutrophile Myelocyten %	Normoblasten
25. X. 1906 Vergiftung mit Phosphorzündhölzchen.	29. X.	100	6 000 000	1900	5	0	0	67	28	0	1 Normoblast in einem Präparate
	31. X.	100	5 640 000	6360	8,5	0,8	0,8	72,5	3,4	0	0
	2. XI.	95	5 200 000	6400	17	5	1	66	11	0	0
	4. XI.	85	3 760 000	12000	62,7	1,8	0	23,6	5,5	6,8	0

Tabelle II. Kaninchen Nr. I.

		Datum	% Hb	Zahl der Leukocyten	Zahl der Erythrocyten	Pseudoeosinophile Zellen %	Basophile Zellen %	Lymphocyten %	Mononucleäre große %	Normoblasten
Durchschnittszahl von fünf Zählungen		— 1907	87	12208	7 955 000	54,08	6,82	38,34	0,57	1 : 670 792
31. XII. 1906 eine Infektion	nach 24 Stunden	1. I.	88	9540	7 800 000	84,7	0,5	13,5	1,1	1 : 97 500
von 0,015 Phosphor	nach 48 Stunden	2. I.	88	17600	7 320 000	89,8	0,8	9,2	1 in einem Präparate	1 : 12 620

Tabelle III. Kaninchen Nr. II.

		Datum	% Hb	Zahl der Leukocyten	Zahl der Erythrocyten	Pseudoeosinophile Zellen %	Basophile Zellen %	Lymphocyten %	Mononucleäre große %	Normoblasten
Durchschnittszahl von fünf Zählungen		— 1907	75	8164	6 484 000	31,8	12,8	53,1	2,1	1 : 115 961
30. I. 1907 eine Injektion	nach 24 Stunden	31. I.	75	7760	5 952 000	48,5	3,8	45,6	1,8	1 : 14 376
von 0,075 Phosphor	nach 48 Stunden	31. I.	85	22060	7 360 000	79,3	0	20,2	0,3	1 : 1 105

In den Nieren wies man eine kongestive Hyperämie, besonders in den Glomerulis und eine fettige Entartung der Epithelzellen nach.

Die nach der Phosphorinjektion im Blute stattgefundenen Veränderungen zeigt Tabelle II.

Kaninchen Nr. II.

Das Kaninchen wiegt 3200 g. Am 30. Januar 1907 um 7 Uhr abends injizierte man subkutan 0,075 in Öl aufgelösten Phosphor.

1. Februar 1907. Nach 48 Stunden ist das Kaninchen geschwächt, es taumelt beim Gehen, die Extremitäten und die Ohrmuscheln sind kühl, die Atmung beschleunigt. Es wiegt 2700 g.

3. Februar 1907. Nach 50 Stunden ging das Kaninchen zugrunde. Die Sektion erwies: die Leber vergrößert, brüchig, von hell gelblichbrauner Farbe. Der Herzmuskel blaß mit gelblichen Partien. Die Milz zeigt akute Schwellung, die Nieren eine starke kongestive Hyperämie. In dem bei der Sektion der Harnblase entnommenen Harne fand man eine große Menge von Nierenzylindern, an denen hier und da Erythrocyten hafteten.

Die histologische Untersuchung. In der Leber fettige Infiltration. Der Herzmuskel fettig entartet. Die Nieren zeigen eine Hyperämie starken Grades, fettig entartete Epithelien, in den Harnkanälchen Zylinder. S. Tabelle III.

Kaninchen Nr. III.

Das Tier wiegt 3100 g. Am 26. März 1907 um 5 Uhr abends injizierte man subkutan 0,003 in Öl aufgelösten Phosphor.

28. März 1907. Nach 48 Stunden ist das Kaninchen geschwächt, die Ohrmuscheln und die Extremitäten sind kühl. Es wiegt 3100 g.

Nach 60 Stunden Tod des Kaninchens. Die Sektion ergab: die Leber vergrößert, von einer hell gelbbraunen Farbe, das Lebergewebe brüchig, es läßt sich leicht mit dem Messer abstreichen. Der Herzmuskel blaß mit gelblichen Feldern. In den Nieren eine starke kongestive Hyperämie. Die Milz zeigt eine intensiv kirschrote Farbe, das Pulpagewebe ist weich. S. Tabelle IV.

Kaninchen Nr. IV.

Es wiegt 3100 g. Dieses Kaninchen wurde chronisch vergiftet, indem man ihm kleine Dosen von Phosphor durch längere Zeit injizierte. S. Tabelle V.

Bei dem Kaninchen Nr. I fand man nach einer toxischen Gabe von Phosphor keine quantitativen Veränderungen in den Erythrocyten, auch ihre Gestaltung, Geldrollenbildung, Farbe und das tinktorielle Verhalten veränderten sich nicht. Nach 24 Stunden dagegen ließ sich das Erscheinen einer größeren Menge von Normoblasten bestätigen, welche nach 48 Stunden noch größer wurde, so daß sich bei diesem Kaninchen, bei dem normal 1 Normoblast auf 370 792 Erythrocyten zu finden war, das Verhältnis auf 1:12 620 veränderte. Diese Erscheinung, die wir auch bei Menschen beob-

Tabelle IV. Kaninchen Nr. III.

		Datum	% Hb	Zahl der Leukocyten	Zahl der Erythrocyten	Pseudoeosinophile Zellen %	Basophile Zellen %	Lymphocyten %	Mononucleäre große %	Normoblasten
Durchschnittszahl von fünf Zählungen		— 1907	76	6 728	6 496 000	42,12	6,12	49,7	0,16	1 : 51 756
26. III. 1907 eine Injektion von 0,003 Phosphor	nach 24 Stunden	27. III.	75	16 740	6 800 000	75	2,5	21,25	1,25	1 : 32 213
	nach 48 Stunden	28. III.	95	12 700	7 680 000	72,2	0	20,4	7,2	1 : 17 181

Tabelle V. Kaninchen Nr. IV.

Durchschnittszahl von drei Zählungen	— 1907	70	11 946	5 949 000	40,17	8,73	50	0,63	0
0,0005	17. V.	70	13 660	6 960 000	43,1	4,3	50,8	1,6	0
"	18. V.	75	12 080	6 240 000	44,4	9,3	44,8	1,3	0
"	21. V.	75	10 340	6 960 000	53,1	18	28,1	0,5	0
"	22. V.	75	11 220	6 640 000	38,2	13,3	47,8	0,4	0
"	23. V.	75	20 100	6 560 000	53,5	12,02	33,3	0	0
"	24. V.	75	14 320	6 680 000	39,5	7,1	53,3	0	0
0,001	25. V.	75	13 520	6 960 000	48,3	14	37,6	0	0
2 × à 0,001	28. V.	75	18 940	5 760 000	57,1	15	27	0	0
3 × à 0,001	31. V.	65	15 400	6 160 000	37	8,1	54,9	0	0
6 × à 0,001	10. VI.	70	10 600	6 560 000	60,2	10,9	25,3	3,6	0
5 × à 0,001	17. VI.	70	11 120	6 608 000	59,8	10,7	27	1,2	0

achteten, erklären wir durch die reizende Phosphorwirkung auf das Knochenmark. Das Hämoglobinprozent blieb ohne Veränderung. 24 Stunden nach dem Einspritzen ließ sich eine leichte Leukopenie bemerken, die nach 48 Stunden in eine Leukocytose überging. Diese Leukocytose betraf hauptsächlich die pseudoeosinophilen Zellen und der Gehalt an diesen Zellen wuchs von 54,08 % zu 89,9 %; die basophilen Zellen und besonders die Lymphocyten unterlagen einer beträchtlichen Verminderung. Mononucleäre große Zellen blieben ohne Veränderung. Die Blutplättchen schienen vermehrt zu sein. Die Fibrinmenge veränderte sich nicht.

Bei dem Kaninchen Nr. II fand man, auch nach einer toxischen Gabe, keine quantitativen Veränderungen in den Erythrocyten, dagegen bemerkte man nach 48 Stunden eine bedeutende Zunahme der Polychromatophilie. So wie früher, ließ sich auch bei dem Kaninchen Nr. II eine bedeutende Vergrößerung der Zahl der Normoblasten, sowohl der poly- wie auch der monochromatophilen, bestätigen; ihr Verhältnis veränderte sich von 1:115961 zu 1:1105. Das Hämoglobinprozent blieb ohne Veränderung. Nach 24 Stunden trat auch bei diesem Kaninchen eine leichte Leukopenie ein, nicht so ausgesprochen wie bei dem Kaninchen Nr. I, die nach 48 Stunden in eine bedeutende Leukocytose überging. Auch hier betraf die Leukocytose hauptsächlich die pseudoeosinophilen Zellen; die Lymphocytenzahl unterlag gleichfalls einer großen Verminderung und die basophilen Zellen verschwanden nach 48 Stunden vollkommen. Die mononucleären großen Zellen unterlagen keiner Veränderung. Ohne Veränderung blieben auch die Blutplättchen und die Fibrinmenge.

Bei dem Kaninchen Nr. III, bei dem gleichfalls eine akute Phosphorvergiftung hervorgerufen wurde, trat nach 48 Stunden eine ausgesprochene Polycythämie auf, der ein erhöhtes Hämoglobingehalt entsprach. Auch bei diesem Kaninchen bemerkte man eine vermehrte Menge von Normoblasten; ihr Verhältnis veränderte sich von 1:51765 auf 1:17181. Bei diesem Kaninchen fand man nach 24 Stunden keine Leukopenie, sondern eine Leukocytose (es ist möglich, daß auch hier eine kurzdauernde Leukopenie bestand). Die Leukocytose bestand bis zum Tode des Kaninchens und betraf hauptsächlich die pseudoeosinophilen Zellen; die Lymphocytenzahl verminderte sich beträchtlich und die basophilen Zellen verschwanden nach 48 Stunden vollkommen. Der Gehalt an mononucleären großen Zellen vergrößerte sich. Blutplättchen und Fibrin erlitten keine Veränderung.

Das Kaninchen Nr. IV bekam in einem Zeitraume von 33 Tagen

23 Phosphorinjektionen, anfangs zu 0,0005 später 0,001; die Gesamtmenge des eingespritzten Phosphor betrug 0,02. In diesem Zeitraume wurde das Blut 11 mal untersucht. In den Erythrocyten waren keine nachweisbaren quantitativen Veränderungen vorhanden, auch ihre Form, Geldrollenbildung, Farbe und das tinktorielle Verhalten, veränderten sich nicht. Die Normoblasten fand man weder vor noch nach der Phosphoreingabe. Das Hämoglobinprozent blieb unverändert. Die absolute Leukocytenzahl zeigte große Schwankungen und stellte sich öfters in Form einer ausgiebigen Leukocytose vor, die man jedoch der Phosphorwirkung nicht zuschreiben kann, weil sie unregelmäßig auftrat; eher könnte man sie als eine Verdauungsleukocytose auffassen. Die Differentialzählung der Leukocyten wies auch große Schwankungen auf, die jedoch ursächlich mit der Phosphorvergiftung nicht verbunden werden können, weil überhaupt im Kaninchenblute die Schwankungen groß sind. Die Blutplättchen und das Fibrin blieben unverändert.

Hund.

Zur Untersuchung des Hundeblutes wurden dieselben Methoden, wie zur Untersuchung des menschlichen Blutes angewandt. Der Blutentnahmeort war die Ohrmuschel. Da das Tier sich unruhig benahm und die Blutentnahme ziemlich große Schwierigkeiten darbot, beschränkten wir uns, vor der Vergiftung, zur einmaligen Blutuntersuchung.

Der Hund bekam subkutan 0,01 Phosphor in Öl gelöst, da wir annahmen, daß bei seinem Gewicht diese Menge eine Dosis letalis sein würde. Der Hund ging dagegen nicht zugrunde und in seinem Verhalten konnte man auch keine Veränderung wahrnehmen. Trotzdem jedoch zeigte die Untersuchung große, sowohl quantitative als auch qualitative Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes. 24 Stunden nach der Injektion fanden wir, daß die absolute Zahl der Leukocyten wuchs. Diese Leukocytose verschwand schon am dritten Tage und die Zahl der Leukocyten hielt sich dann in normalen Grenzen. Zwar fanden wir am 11. Juni wieder eine Zahl von 11 660, aber wir mußten das als eine Verdauungsleukocytose betrachten. In dem prozentischen Verhalten der einzelnen Gattungen der Leukocyten konnte man keine wichtigeren Veränderungen nachweisen. Was das quantitative und qualitative Verhalten der Eythrocyten anbelangt, so ließ sich eine große Analogie mit dem menschlichen Blute finden. Nach 48 Stunden stellte sich eine ausgesprochene Polycythämie ein und gleichzeitig damit erschienen im zirkulierenden Blute Normoblasten und Megaloblasten. Zwar besaß dieser Hund auch vor der Vergiftung im zirkulierenden Blute Normoblasten, ihre Zahl jedoch war sehr gering. Gleich am zweiten Tage nach der Injektion wurde die Zahl der Normoblasten größer; ihr Verhältnis veränderte sich von 1 : 94 285 auf 1 : 41 011. Nach 48 Stunden war das Verhältnis 1 : 14 130 und gleichzeitig erscheinen Megaloblasten im Verhältnisse 1 : 92 035. Noch am vierten Tage nach der Injektion konnte

man Normo- und Megaloblasten zahlreich im Blute nachweisen; in weiteren Untersuchungen waren sie schon nicht mehr zu finden. Der Hämoglobingehalt schwankte während der ganzen Untersuchungszeit in geringen Grenzen. Auch im Verhalten der Blutplättchen und der Fibrinmenge waren keine Veränderungen sichtbar.

Hühner.

Die zu den Versuchen benützten Hähne zeichneten sich durch einen stark entwickelten Kamm aus, aus welchem Organe durch die Inzision mit der Schere das Blut zu der Untersuchung entnommen wurde.

Zur Berechnung des Hämoglobingehaltes bedienten wir uns des Fleischl'schen Hämometers; da jedoch das Blut nach der Verdünnung mit destilliertem Wasser undurchsichtig und schmutzigbraun wurde, wahrscheinlich infolge der Anwesenheit der Kerne in den Erythrocyten, wichen wir dieser Schwierigkeit aus, indem wir dem Rate Türk's folgten und das Blut mit einer 0,10 % Lösung von Natrium carbonicum purum verdünnten. Die Blutlösung stellt sich dann vollkommen durchsichtig und erlaubt eine genaue Bestimmung des Hämoglobingehaltes.

Die Zählung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Hämatoblasten muß in derselben Zählkammer gleichzeitig geschehen; die Benutzung einer Essigsäurelösung zur ausschließlichen Leukocytenzählung ist nicht möglich, da diese Lösung die Kerne in den Erythrocyten nicht auflöst. Um zu ermitteln, welche von den allgemein gebrauchten Flüssigkeiten sich am meisten zur Verdünnung des Vogelblutes eignen würde, machten wir zuerst Probezählungen mit der Toisson'schen Flüssigkeit, mit der physiologischen Kochsalzlösung mit Zusatz von Gentianaviolett, und mit der farblosen Hayen'schen Flüssigkeit. Verdünnung 1 : 200. Zählkammer nach Thoma-Zeiß.

Außerdem wurden nach Jenner, Leishmann und Giemsa gefärbte Trockenpräparate untersucht.

Unter den Leukocyten fanden wir große Zellen (Größe menschlicher Eosinophilen), mit einem oder zwei, mit dem Jenner'schen Farbstoff blaßblau, mit Leishmann und Giemsa blaßviolett gefärbten Kernen; diese Zellen besitzen eine Granulation in Gestalt von länglichen, manchmal spindelförmigen Stäbchen, die sich lebhaft rot mit Eosin färben, aber nur bei Jenner- und Leishmannfärbung, der Giemsa'sche Farbstoff färbt diese Granulation nicht und das Protoplasma nimmt in diesem Falle eine blaßblaue Farbe an. Es geschieht dies wahrscheinlich dadurch, weil die Granulation dieser Zellen sich in Wasser auflöst, während in den in Methylalkohol aufgelösten Farbstoffen diese Auflösung der Granulation nicht stattfindet.

Weiter fanden wir Zellen, die so groß als die vorherigen waren, mit einem blaßblau bzw. violett gefärbten Kerne. Die Granulation dieser Zellen stellt sich als kleine Kügelchen vor, die im Jenner'schen Farbstoff eine dunkel blauviolette, im Leishmann'schen Farbstoff eine blaßviolette Farbe annehmen und mit der Giemsa'schen Lösung sich nicht färben. Auch diese Granulation also unterliegt im Wasser einer Auflösung.

Eine weitere Leukocytenform bilden Zellen, die in jeder Hinsicht

an die Lymphocyten des menschlichen Blutes erinnern. Ihre Größe gleicht mehr oder weniger jener der Erythrocyten, obwohl die Schwankungen groß sind. Der Kern und das Protoplasma dieser Zellen färben sich basisch, der erste stark, das letzte viel schwächer. Granulation besitzen diese Zellen nicht.

Wir fanden endlich Gebilde, um ein Geringes größer als die Erythrocytenkerne, die eine den Kernen ähnliche Struktur zeigten, als wenn sie sich aus Chromatin zusammensetzten. Diese Gebilde färben sich intensiv mit dem basischen Farbstoff. Als ihr besonderes Merkmal soll man ihr haufenweises Auftreten betrachten. Sie sind wie von einem schmutzig violetten, mit großen Vakuolen (3—4 in einer Zelle), Protoplasmasaum umgeben. Diese Gebilde müssen wir als die obengenannten Hämatoblasten ansehen.

Hahn Nr. II.

Gewicht 1100 g. Im nativen Blutpräparate fanden wir die oben geschilderten Verhältnisse. Die Mittelzahl aus zwei Berechnungen beträgt: Hb 65 %; Erythrocytenzahl 3 520 000; Leukocytenzahl 28 000; Hämatoblasten 25 000 im cmm. Differentialzählung: Eosinophile 24,9 %; Basophile 1,95 %; Lymphocyten 23,1 %; Hämatoblasten 49,85 %.

Am 11. Juli 1907 um 7 Uhr abends subkutane Injektion von 0,001 in Öl gelösten Phosphor.

12. Juli 1907. Untersuchung nach 12 Stunden. Der Kamm zeigt an seinen Endpartien eine ausgesprochene cyanotische Färbung und fühlt sich kühl an. Der Hahn ist weniger beweglich. Das Blut im Nativpräparate ist von normalem Aussehen. Hb 60 %; die Erythrocytenzahl 3 920 000; die Leukocytenzahl 90 000; die Hämatoblastenzahl 18 000. Im gefärbten Präparate: Eosinophile 35,6 %; Basophile 1,1 %; Lymphocyten 23,5 %; Hämatoblasten 37,2 %.

12. Juli 1907. Untersuchung nach 24 Stunden. Der Kamm cyanotisch. Das Tier frißt und trinkt. Im nativen Blutpräparate läßt sich bemerken, daß die Farbe und Form der Erythrocyten sich nicht veränderten, dagegen kleben die Erythrocyten in unregelmäßigen Haufen zusammen, während sie früher frei nebeneinander lagen. Die Leukocyten sind zahlreich, von normalem Aussehen. Hämatoblasten und Fibrinmenge auch normal. In der Zählkammer, wo die Erythrocyten gesondert liegen, sieht man, daß viele von ihnen die regelmäßige, ovale Form verloren haben, daß sie mehr in die Länge ausgezogen oder birnförmig geworden sind, ähnlich den menschlichen Poikilocyten; hier und da sieht man zerfallene oder geschrumpfte Erythrocyten. Hb 43 %: die Erythrocytenzahl 2 888 000; die Leukocytenzahl 90 000; die Hämatoblastenzahl 30 000; Differentialzählung: Eosinophile 28,5 %; Basophile 1,1 %; Lymphocyten 11,4 %; Hämatoblasten 58 %. Die Erythrocyten färben sich viel schwächer infolge des Verlustes an Hämoglobin. Die Poikilocytose ist ausgesprochen; man findet birnförmige, längliche, hufeisenförmig gebogene oder vollkommen unregelmäßige Gestalten; hier und da ein runder Erythrocyt; ausgesprochene Größenunterschiede. Man bemerkte auch das Erscheinen von Zellen, die an Größe beinahe dreimal die Eosinophilen übertreffen, mit einem Kerne, ohne Granulation, mit einem

blaßblau gefärbten, Vakuolen einschließenden Protoplasma; wir betrachten diese Zellen als degenerierte, zerfallende Lymphocyten. Manchmal findet man freie, eosinophile Granula.

13. Juli 1907. Untersuchung nach 40 Stunden. Wiegt 800 g. Der Kamm bedeutend blässer als vorigen Tages. Die Erythrocyten sind blässer geworden, die Größenunterschiede sehr bedeutend, eine ausgesprochene Poikilocytose, sehr zahlreiche Brüche von zerfallenen Erythrocyten; in den roten Blutkörperchen entstehen Vakuolen und unregelmäßige helle Risse. Die Leukocyten zerfallen leicht und sind wie aufgequollen. Hämatoblasten und Fibrin verhalten sich normal. Hb 30 %; Erythrocytenzahl 1 944 000; Leukocytenzahl 38 000; Hämatoblastenzahl 8000. Differentialzählung: Eosinophile 36,3 %; Basophile 1,09 %; Lymphocyten 17,2 %; Hämatoblasten 45,09 %. Die Erythrocyten sind blau gefärbt, in manchen blieben die perinucleären Partien ungefärbt; große Form- und Größenunterschiede; eine deutliche Polychromatophilie. Eine enorme Zahl von Lymphocyten mit Vakuolen.

14. Juli 1907. Untersuchung nach 72 Stunden. Wiegt 800 g. Das Tier ist traurig, entflieht nicht, es schwankt beim Gehen, nimmt keine Nahrung zu sich. Der Kamm hochgradig blaß. Im nativen Blutpräparate sehen die Erythrocyten noch blässer als vorher aus, auch die Poikilocytose wurde bedeutender. Hb 25 %; Erythrocytenzahl 1 840 000: Leukocytenzahl 26 000; Hämatoblasten wurden in der Zählkammer nicht gefunden. Differentialzählung: Eosinophile 67,3 %; Basophile 1,3 %; Lymphocyten 7,3 %; Hämatoblasten 24 %. Die Erythrocyten stellen im gefärbten Präparate eine große Poikilocytose vor. Eine große Menge von polychromatophilen Erythrocyten. Manche Partien in dem Erythrocythenprotoplasma bleiben ungefärbt und im allgemeinen färben sich die Erythrocyten sehr blaß. In den Eosinophilen zahlreiche Vakuolen; die stäbchenförmige Granulation hat sich in eine kleinkörnige umgewandelt; die Kerne sehen wie aufgequollen aus. Man bemerkte auch eine gewisse Anzahl von Zellen mit gemischter, acidophiler und basophiler Granulation. Zahlreiche Vakuolen tragende Lymphocyten. Die Basophilen und Hämatoblasten verhalten sich normal.

Der Hahn ging unter den Symptomen der Anämie in der Nacht vom 14. auf 15. Juli zugrunde. Die Sektion ergab: der Kamm cyanotisch-blaß. Die Muskeln verhalten sich makroskopisch normal. Das Perikard ist glatt und schimmernd; der Herzmuskel blaß. Die Leber ist vergrößert, mit einer glatten Kapsel, durch welche gelbliche Partien durchschimmern; das Lebergewebe an der Schnittfläche braun, an manchen Stellen gelblich, brüchig. Die Milz weich, ihre Pulpa kirschrot gefärbt, läßt sich mit dem Messer abstreichen. Die Nieren und der Herzmuskel zeigen keine makroskopischen Veränderungen. Die histologische Untersuchung ergab eine Verfettung sämtlicher Organe. S. Tabelle VII.

Unsere Versuche bestätigten also die von Fränkel und Röhmann und Taussig publizierten Ergebnisse, daß der Phosphor bei den Hühnern einen enormen Zerfall der Erythrocyten verursacht. Nach 72 Stunden verminderte sich die Zahl der Erythrocyten um mehr als die Hälfte und der Hämoglobingehalt sogar noch bedeutend mehr, bis auf ein Drittel der normalen Zahl. Mit diesen quantitativen Verände-

Tabelle VI. Der Hund.

	Datum	Hb %	Zahl der Leukocyten	Zahl der Erythrocyten	Neutrophile Zellen %	Lymphocyten %	Mononucleare große und Übergangsformen %	Eosinophile Zellen %	Normoblasten	Megaloblasten
Vor der Intoxikation	1907 7. VI.	95	9000	7264000	86,1	9,4	4,2	0,8	1:94285	0
7. VI. 1907. Eine Injektion von 0,01 Phosphor	8. VI.	95	11680	7136000	74,1	15,7	5	3	1:41011	0
	9. VI.	105	7420	10400000	76,3	11,4	6,9	5,3	1:14130	1:92035
	10. VI.	115	9720	7920000	76,8	10,07	5,3	6,9	1:107027	1:27215
	11. VI.	90	11660	7200000	70,9	24,1	4	0	0	0
	14. VI.	95	7000	7440000	66,6	22	5,3	6	0	0

Tabelle VII. Der Hahn Nr. II.

		Datum	Hb %	Zahl der Leukocyten	Zahl der Erythrocyten	Zahl der Hämatophilen	Eosinophile Zellen %	Basophile Zellen %	Lymphocyten %	Hämatoblasten %
Durchschnittszahl von zwei Zählungen		—	65	28000	3520000	25000	24,9	1,95	23,1	49,85
11. VII. 1907. Eine Injektion von 0,001 Phosphor	nach 12 Stunden	1907 12. VII.	60	90000	3920000	18000	35,6	1,1	23,5	37,2
	nach 24 Stunden	12. VII.	43	90000	2888000	30000	28,5	1,1	11,4	58
	nach 40 Stunden	13. VII.	30	38000	1944000	8000	36,3	1,09	17,2	45,09
	nach 72 Stunden	14. VII.	25	26000	1840000	0	67,3	1,3	7,3	24

rungen in den Erythrocyten traten gleichzeitig auch qualitative Veränderungen in Gestalt von Polychromatophilie und des Erscheinens der Vakuolen hervor, die auf eine weit vorgeschrittene Blutentartung hindeuten. Die Leukocytenzahl erlitt zuerst eine starke Vermehrung, kehrte jedoch später zu der Norm zurück. Die Zahl der Hämatoblasten verminderte sich bedeutend, so daß dieselben nach 72 Stunden in der Zählkammer nicht mehr zu finden waren.

Die Ergebnisse unserer Beobachtungen am Menschen und die Versuche an den mit Phosphor vergifteten Tieren, lassen sich auf folgende Weise zusammenfassen:

I. Beim Menschen.

1. Nach der Phosphorvergiftung sowohl einer leichten als schweren, erscheint nach einer kürzeren oder längeren Zeit eine transitorische Polycythämie (Polycythaemica rubra).

2. In schweren Fällen erscheint unmittelbar nach der Phosphoreinnahme eine Leukopenie, die eine gewisse Zeit dauert; in den Fällen, die einen günstigen Ausgang haben, übergeht diese Leukopenie in eine Leukocytose; in den ganz leichten Fällen kommt es zu keinen quantitativen Veränderungen der Leukocyten.

3. Die Leukopenie betrifft nur die granulierten Leukocyten. Lymphocyten, die mononucleären großen Ehrlich'schen Zellen und Übergangsformen unterliegen diesen Veränderungen nicht.

4. Phosphor reizt das Knochenmark und als Beweis dafür betrachten wir a) das Erscheinen der Normoblasten, b) das Erscheinen von neutrophilen Myelocyten, c) Schmerzhaftigkeit der kurzen und flachen Knochen.

II. Beim Kaninchen.

1. Eine akute Phosphorvergiftung verursacht entweder eine Polycythämie oder es bleiben die quantitativen Verhältnisse der Erythrocyten unverändert.

2. Eine akute Phosphorvergiftung verursacht eine Leukocytose, der manchmal eine Leukopenie vorangeht.

3. In toxischen Dosen reizt der Phosphor das Knochenmark. Beweis dafür ist das Erscheinen einer großen Menge von Normoblasten.

4. Eine chronische Phosphorvergiftung verursacht weder quantitative noch qualitative Veränderungen im Blute.

III. Beim Hunde.

1. Unter dem Einflusse der Phosphorvergiftung kommt es zu einer kurzdauernden, transitorischen Leukocytose.

2. In einer gewissen Zeit nach der Phosphorinjektion erscheint eine Polycythämie, wobei es zu einer so starken Reizung des Knochenmarkes kommt, daß im zirkulierenden Blute Normo- und Megaloblasten erscheinen.

IV. Bei Hähnen.

In einer toxischen Gabe bewirkt Phosphor bei Hähnen einen großen Zerfall der Erythrocyten und eine bedeutende Leukocytose.

Diese Arbeit führte ich in der medizinischen Klinik aus, deren Leiter, dem Herrn Prof. W. Jaworski, ich für die gütige Überlassung des Themas sowie des klinischen und experimentellen Materiales, meinen verbindlichsten Dank sage.

Literatur.

1. M. Bönniger, Zeitschr. f. klin. Med. 1900.
2. M. Engelhardt, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901.
3. Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie. Nothnagel VIII 1898.
4. A. Fränkel u. F. Böhmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1888.
5. E. Grawitz, Klin. Pathol. d. Blutes 1906.
6. R. v. Jaksch, Klin. Diagnose inn. Krankheiten 1901.
7. Ders., Deutsch. med. Wochenschr. 1893.
8. R. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen 1906.
9. Fr. Kraus, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1892.
10. Limbeck, Grundr. einer klin. Pathol. des Blutes 1892.
11. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1881.
12. E. Münzer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1894.
13. E. Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888.
14. O. Taussig, Ebenda 1892.
15. W. Türk, Vorlesungen über klin. Hämatolog. 1904.

XIX.

Aus dem Laboratorium des medizinisch-poliklinischen Instituts der Universität Berlin (Geh.-Rat Prof. Senator).

Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Blutdruckes und über den Einfluss der Nahrung auf denselben bei chronischer Nephritis.

Von

Dr. Johannes Brodzki,
Bad Kudowa u. Hélouan (Ägypten).

Auf dem XXVII. Balneologenkongreß in Dresden berichtete ich über 25 Fälle von akuter Nephritis durch Uran und Cantharidin bei Kaninchen und über den Einfluß der Nahrung auf den Blutdruck bei diesen Tieren. Ich fand, daß bei der akuten experimentellen Nephritis, eine Drucksteigerung durch die Nahrung nicht in dem Maße eintritt, wie es nach den Angaben über die Resultate tonometrischer Messungen beim Menschen zu erwarten war. Vor allem brachte meine Arbeit keine Bestätigung der Behauptung, daß das Kochsalz eine blutdrucksteigernde Wirkung bei Nephritis habe, eine These, wie sie besonders Combes und zahlreiche französische Autoren aufgestellt haben. Es zeigte sich ferner, daß auch andere, daraufhin untersuchte Nahrungsstoffe, insbesondere Wasser, Fleischextrakt irgendeine nennenswerte Drucksteigerung nicht ergaben und es bestätigte sich die Ansicht Senator's, daß bei der Drucksteigerung wenigstens bei akuter Nephritis, ein spezifisches, auf Gefäße und Herz wirkendes Gift im Spiele sein müsse.

Ich habe meine Experimente seitdem fortgesetzt und bin jetzt in der Lage, über eine Reihe weiterer Versuche, die die chronischen Formen der Nephritis betreffen, zu berichten. Ich muß jedoch gleich vorausschicken, daß es nicht leicht ist, dieser Aufgabe gerecht zu werden, solange die Angaben über den Begriff der (chronischen) Nierenentzündung differieren. Ribbert[1]) und Friedrich Müller[2]) fordern in erster Linie Beteiligung der Gefäße,

1) Ribbert, Bedeutung der Entzündung. Bonn 1905.
2) Friedrich Müller, Verhandlung der path. Gesellschaft 1905 p. 65.

Exsudation und Proliferation des Bindegewebes zum Begriff einer Nierenentzündung; alles andere halten sie für degenerative Erkrankung, die nicht zum Wesen der Entzündung zugehörig ist. Senator, Recklinghausen, Aufrecht und andere ausgezeichnete Autoren auf dem Gebiete der Nierenpathologie schließen auch die degenerativen Prozesse der Niere aus dem Begriff der parenchymatösen Entzündung nicht aus, da sie sich nicht scharf von den eigentlich entzündlichen Prozessen, die an den Gefäßen und im Bindegewebe verlaufen, trennen lassen, oft genug gleichzeitig mit ihnen auftreten und sekundär zu Exsudation und Proliferation führen. — Es fragt sich nun, ob es in jedem Falle gelingt, experimentell die Tiere so nephritisch zu machen, daß sie die Ribbert'sche Form, d. h. die vaskuläre Nephritis darstellen. Und es ist wichtig, gerade diese Form zu erzielen, da die Funktion der Nierengefäße doch im engsten Zusammenhange mit dem allgemeinen Blutdrucke steht.

Um Einwänden zu begegnen, die mir auf dem Kongreß gemacht wurden, habe ich jetzt größere Tiere, Hunde, für meine Versuche genommen und es wurde auch mit größeren Dosen operiert. Genau so wie bei den ersten Versuchen, wurde zunächst der normale Blutdruck mittels Quecksilbermanometers an der Carotis bzw. Cruralis bestimmt, dann die Tiere im Käfig auf eine bestimmte Nahrung gesetzt und jeden zweiten Tag die nephritiserzeugende, toxische Substanz subkutan injiziert. Die ausgeschiedene Urinmenge wurde täglich kontrolliert, auf Albumen und ab und zu auch mikroskopisch untersucht. Nach 50—60 Tagen wurde der Blutdruck zum zweiten Male gemessen. Blieben die Tiere am Leben, so wurde noch ein drittes Mal Blutdruckbestimmung gemacht. Als Mittel zur Erzeugung der toxischen chronischen Nephritis wurde ebenso wie in der vorigen Arbeit einmal das von P. F. Richter näher studierte Urannitrat angewandt, außerdem aber auch noch Aloin. Mit letzterem hat Murset[1]) chronische Intoxikationsnephritiden erzeugt. Die kleinste Gesamtdosis, die er anwandte, waren 10 ccm, die größte 45 ccm. Die Glomerulusveränderungen waren bis zu 45 Tagen der längsten Lebensdauer bei Kaninchen zwar gering, dagegen waren an den gewundenen Harnkanälchen stets konstante Veränderungen zu vermerken.

Aus meinen Versuchsprotokollen greife ich folgende Fälle heraus:

1) Murset, Untersuchungen über Intoxikationsnephritis. Archiv f. exp. Pathologie Bd. 19.

A. Versuche bei gewöhnlicher Nahrung.

1. Hund. Intoxikationssubstanz: Uran. Nahrung: gewöhnliche. Beobachtungsdauer: 56 Tage.

Datum	Nahrung	Menge der Intox.-Subst.	Ausgeschied. Urinmenge ccm	Album. u. mikrosk. Befund	Blutdruck
2. XII.			500		99 mm Hg
3.		0,05 Urannitr.	460		
4.			400	Album. schwach	
5.		0,05 „	500	„ +	
6.			600		
7.		0,05 „	490		
8.			700	Album. stark	
9.		0,05 „	720		
10.			670		
11.		0,05 „	510	Hyaline u. Epithelialzylinder	
12.	gewöhnliche Nahrung	usw. jeden	500		
13.		2. bzw. 3. Tag	435		
14.			680	Album. +	
15.			720		
16.			850		
17.			880	Esbach 1‰	
18.			900		
19.			520	Album. +	
20.			670		
21.			580		
22.			600	Album. stark	
23.			420		
24.			510		
25.			390		
26.			480		
27.			625		
28.			350		
29.			520	Esbach 3‰	
30.			290		

Datum	Nahrung	Menge der Intox.-Subst.	Ausgeschied. Urinmenge ccm	Album. u. mikrosk. Befund	Blutdruck
31. XII.			300		
1. I.			350		
2.			360	Album +	
3.			430		
4.			310		
5.			410		
6.			280	Hyal. + Epithelzylinder reichl. m. Blutkörperchen durchsetzt	
7.			300		
8.			290		
9.			380		
10.			450	Album. +	
11.			420		
12.			500	Esbach 2‰	
13.			580		
14.			570	Album. +	
15.			600		
16.			520		
17.			680		
18.			670	körnige u. Wachszylinder u. harnsaure Salze	
19.			710		
20.			850		
21.			1000		
22.			890		
23.			1010		
24.			950		
25.			1050		
26.			840		110 mm Hg (Unterschied 11 mm)

Sektion. Niere groß, Kapsel prall gespannt. Auf dem Durchschnitt mattweiße Streifung und Körner. Mikroskopischer Befund des Nierenschnittes: In der Lichtung der Kanälchen Detritusmassen und wachsartig glänzende Zylinder, das Epithel der Kapsel und Glomerulusschlingen verfettet.

B. Versuche bei Kochsalzzulage und Gemüse.

II. Hund. Intoxikationssubstanz: Uran. Nahrung: reine Gemüsenahrung mit Kochsalzzulagen. Beobachtungsdauer: 64 Tage.

Datum	Nahrung	Menge der Intox.-Subst.	Ausgeschied. Urinmenge ccm	Album. u. mikrosk. Befund	Blutdruck
15. XII.	Reines Gemüse + 5 g NaCl-Zulage täglich; 2 Tage vor der letzten Blutdruckbestimmung je 10 g NaCl p. Schlundsonde	Jeden 2.—3. Tag 0,05 Urannitrat subkutan, Gesamtdosis 3,0 ccm	670		98 mm Hg
16.			450	Album. schwach	
17.			500	"	
18.			600	"	
19.			620	Album. +	
20.			590	"	
21.			700	"	
22.			710		
23.			460	Esbach ½ ‰	
24.			570	Album. stark	
25.			680	"	
26.			800	"	
27.			610	"	
28.			740	"	
29.			650	"	
30.			680	"	
31.			580	"	
1. I.			420	Esbach 2½ ‰	
2.			310	"	
3.			380	"	
4.			420	Album.	
5.			240	"	
6.			390	"	
7.			380	Esbach 3 ‰	
8.			395	Reichl. Sediment	
9.			400	mit roten beson-	
10.			470	ders weißen Blut-	
11.			410	körperchen und	
12.			450	zahlreiche Harn-	

Datum	Nahrung	Menge der Intox.-Subst.	Ausgeschied. Urinmenge ccm	Album. u. mikrosk. Befund	Blutdruck
13. I.	Reines Gemüse + 5 g NaCl-Zulage täglich; 2 Tage vor der letzten Blutdruckbestimmung je 10 g NaCl p. Schlundsonde	Jeden 2. Tag 0,05 Urannitrat subkutan, Gesamtdosis 3,0 ccm	890	zylinder (körnige	
14.			330	u. Wachszylind.)	
15.			580	Album. +	
16.			650	"	
17.			410	"	
18.			470		
19.			520		
20.			720	Esbach 3 ‰	
21.			790		
22.			920		
23.			870		
24.			950		
25.			1000		
26.			890	Hyaline, körnige	
27.			1200	Zylinder mit	
28.			1010	Fetttröpfchen be-	
29.			950	setzt, Wachs-	
30.			1000	zylinder	
31.			990		
1. II.			810		
2.			900		
3.			1000		
4.			720	Album. +	
5.			890		
6.			650		
7.			910		
8.			750		
9.			650	Esbach 2 ‰	112 mm Hg (Unterschied 14 mm)
10.			560		

Mikroskopische Untersuchung des Nierenschnittes: Verfettete Epithelien der Harnkanälchen, in der Glomeruluskapsel eiweißhaltiges Exsudat, Glomerulischlingen verfettet und in Abstoßung begriffen.

III. Hund. Intoxikationssubstanz: Aloin. Beobachtungsdauer: 60 Tage.

Datum	Nahrung	Menge der Intox.-Subst.	Ausgeschied. Urinmenge ccm	Album. u. mikrosk. Befund	Blutdruck
2. I.	Reines Gemüse + 5 g NaCl-Zulage täglich. 2 Tage vor der II. Blutdruckbestimmung je 12 g NaCl p. Schlundsonde.	Jeden 2. Tag 1,0 ccm Aloin (1:20).	610		106 mm Hg
3.			350	Album. +	
4.			460	"	
5.			620	"	
6.			590	"	
7.			570	"	
8.			710	"	
9.			700	"	
10.			780	"	
11.			490	"	
12.			450	Esbach 1/2 ‰	
13.			620		
14.			570		
15.			780		
16.			680		
17.			610		
18.			520		
19.			590		
20.			740		
21.			600		
22.			580		
23.			610	Schmale hyaline,	
24.			420	körnige u. Epi-	
25.			710	thelzylinder	
26.			390	reichlich mit	
27.			650	roten u. weißen	
28.			350	Blutkörperchen	
29.			690	besetzt	
30.			415		
31.			280		
1. II.			300		
2.			370		
3. II.	Reines Gemüse + 5 g NaCl-Zulage täglich. 2 Tage vor der II. Blutdruckbestimmung je 12 g NaCl p. Schlundsonde.	Jeden 2. Tag 1,0 ccm Aloin (1:20)	360		
4.			320		
5.			320		
6.			380		
7.			450		
8.			510	Album. +	
9.			450	"	
10.			600	"	
11.			590	"	
12.			480	Esbach 2 1/2 ‰	
13.			650		
14.			590		
15.			670	Breite, kurze	
16.			700	körnige Zylinder,	
17.			730	hyaline u.	
18.			800	Wachszylinder	
19.			950		
20.			720		
21.			850		
22.			620		
23.			480		
24.			1000	Album. +	
25.			670		
26.			1100		
27.			590		
28.			970		
1. III.			1200	Album. +	
2.			990		
3.			1010		120 mm Hg
4.			1300		(Unter-
5.			870		schied
6.			720		14 mm Hg)

Sektion: Frisch entnommene Niere zeigt Trübung und Gelbfärbung der Rinde, hämorrhagische Punkte. Mikroskopische Untersuchung des Nierenschnittes: Veränderungen der Glomeruli gering, nur das Kapselepithel erheblich geschwollen, dagegen konstante Veränderungen an den gewundenen Harnkanälchen; sehr ausgedehntes gequollenes mit nekrotisches Epithel. Stroma stark verbreitert und Zellen infiltriert.

C. Versuche bei reiner Fleischnahrung mit Kochsalzzulage.

IV. Hund. Intoxikationssubstanz: Uran. Beobachtungsdauer: 64 Tage.

Datum	Nahrung	Menge der Intox.-Subst.	Ausgeschiedene Urinmenge ccm	Album. u. mikrosk. Befund	Blutdruck
15. I.	Täglich 250 g Pferdefleisch + 5 g NaCl-Zulage. 2 Tage vor der letzten Blutdruckbestimmung je 12 g NaCl p. Schlundsonde.	Jeden 2. Tag 0,05 ccm Uranylnitrat.	700		92 mm Hg
16.			450	Album. +	
17.			510	„	
18.			640	„	
19.			650	„	
20.			600	„	
21.			695	„	
22.			710	„	
23.			530	„	
24.			650		
25.			790	Esbach $^1/_2$ ‰	
26.			800		
27.			510		
28.			580		
29.			610		
30.			490		
31.			720		
1. II.			510	Schmale hyaline Zylinder mäßig mit Epithelien u. Blutkörperchen besetzt.	
2.			435		
3.			510		
4.			600	Album. +	
5.			490		
6.			690		
7.			800		
8.			730	Esbach $^3/_4$ ‰	
9.			460		
10.			500		
11.			395		
12.			380		
13.			400	Album. +	
14.			270		
15.			310		
16. II.	Täglich 250 g Pferdefleisch + 5 g NaCl-Zulage. 2 Tage vor der letzten Blutdruckbestimmung je 12 g CaCl p. Schlundsonde.	Jeden 2. Tag 0,05 ccm Uranylnitrat.	380		
17.			410		
18.			370		
19.			550		
20.			560	Breite, kurze, stark körnige bräunlich gefärbte Zylinder mit Kristallen von Phosphor-Ammoniak-Magnesia.	
21.			490		
22.			610		
23.			540		
24.			680		
25.			715		
26.			690		
27.			530		
28.			850		
1. III.			950		
2.			850		
3.			780		
4.			630		
5.			910		
6.			1000		
7.			1030		
8.			860		
9.			1150	Wachsige Zylinder	110 mm Hg
10.			950		
11.			810		
12.			835	Album. +	
13.			910	„	
14.			760	„	
15.			680	„	
16.			810	„	
17.			690	„	
18.			750	„	112 mm Hg (Unterschied 20 mm)
19.			650		
20.			510		

Mikroskopische Untersuchung des Nierenschnittes: wie oben I u. II.

V. Hund. Intoxikationssubstanz: Aloin. Beobachtungsdauer: 60 Tage.

Datum	Nahrung	Menge der Intox.-Subst.	Ausgeschiedene Urinmenge ccm	Album. u. mikrosk. Befund	Blutdruck
20. I.	Täglich 250 g Pferdefleisch + 5 g NaCl-Zulage. 2 Tage vor der letzten Blutdruckbestimmung je 10 g NaCl p. Schlundsonde.	Jeden 2. Tag 1,0 ccm Aloin subkutan (1 : 20) Gesamtdosis 30 ccm.	650		
21.			490	Album. schwach	100 mm Hg
22.			550		
23.			720		
24.			650	Album. +	
25.			800		
26.			895		
27.			530	Esbach 1 ‰	
28.			650	Album. stark	
29.			780		
30.			800		
31.			670		
1. II.			795		
2.			630		
3.			510		
4.			490	Rote u. weiße	
5.			680	Blutkörperchen,	
6.			725	Blasenepithelien,	
7.			830	Kristalle von	
8.			735	kohlensaurem	
9.			450	Kalk, hyaline	
10.			760	Zylinder.	
11.			450		
12.			710		
13.			620		
14.			530	Esbach 2 ‰	
15.			370		
16.			395		
17.			420		
18.			310		
19.			315		

Datum	Nahrung	Menge der Intox.-Subst.	Ausgeschiedene Urinmenge ccm	Album. u. mikrosk. Befund	Blutdruck
20. II.	Täglich 250 g Pferdefleisch + 5 g NaCl-Zulage. 2 Tage vor der letzten Blutdruckbestimmung je 10 g NaCl p. Schlundsonde.	Jeden 2. Tag 1,0 ccm Aloin subkutan (1 : 20) Gesamtdosis 30 ccm.	375	Album +	
21.			470		
22.			410		
23.			370		
24.			580		
25.			595		
26.			610	Körnige und	
27.			530	hyaline Zylinder	
28.			730		
1. III.			683		
2.			730		
3.			650		
4.			890		
5.			935		
6.			875	Album. +	
7.			745		
8.			645		
9.			850		
10.			950	Esbach 3 ‰	
11.			1005		
12.			1200		
13.			970	Körnige und	110 mm Hg
14.			835	wachsige Zylind.	
15.			1300		
16.			815		
17.			975		
18.			815		
19.			750		
20.			815	Album. +	120 mm Hg
21.			690		(Unterschied
22.			695		20 mm)

Sektion: —. Mikroskopische Untersuchung des Nierenschnittes: wie oben Nr. III.

VI. Hund. Aloin — Fleisch — 60 Tage. Blutdruck: 90 mm Hg, 106 mm Hg.

Aus diesen meinen Versuchen geht hervor, daß sich auch jetzt bei längerer Beobachtungsdauer nur eine verhältnismäßig geringe Blutdrucksteigerung ergeben hat, so daß die Kochsalztheorie am Tierexperiment kaum gestützt wird. Wir sehen auch hier nur eine geringe Steigerung, wo wir entsprechend den tonometrischen Messungen am Menschen viel höhere Werte erwartet haben. Allerdings ist der Prozeß hier nicht mit der Schrumpfniere des Menschen zu vergleichen, zu deren Ausbildung Jahre gehören, während unsere Tiere höchstens 2 Monate beobachtet wurden.

Zu ähnlichen Resultaten am Menschen kommt neuerdings eine Arbeit von Löwenstein[1]) aus der Krehl'schen Klinik. Auch Löwenstein fand bei 10 Kranken, daß ein genauer Parallelismus zwischen Kochsalzzufuhr bzw. Chlorgehalt des Körpers und Blutdruck nicht bestehe, wie er von den französischen Autoren behauptet wird. Die Blutdrucksteigerung sah er ziemlich unabhängig von der Kochsalzzufuhr und nur in einem Falle glaubt er letztere mit der Hypertension in Zusammenhang bringen zu können.

1) Löwenstein, Arch. f. exper. Pathol. Bd. 57 H. 1 u. 2 1907.

XX.

Aus der medizinischen Klinik zu Königsberg i. Pr. (Direkt.: Geh.-Rat Prof. Dr. Lichtheim).

Über die Beeinflussung des proteolytischen Leukocytenfermentes durch menschliche Blutsera und über die diagnostische Bedeutung solcher „Antiferment"wirkungen.

Von

Privatdozent **Dr. Carl Klieneberger** und **Dr. Harry Scholz.**

Seit den ersten Publikationen von Müller und Jochmann[1]) über den Nachweis eines proteolytischen Leukocytenfermentes vermittels der Proteolyse auf Löfflerplatten bei 55—60° ist eine geraume Zeit verflossen, ohne daß kritische Nachprüfungen der allmählich gewonnenen Ergebnisse angestellt worden sind. Dagegen werden die ursprünglichen Befunde beständig durch Arbeiten aus der Breslauer Klinik ergänzt und erweitert.[2])

In der letzten Zeit haben Bittorf[3]) und Wiens[4])[5]) die Müller-Jochmann'sche Methodik in der Diagnose- bzw. zur Prognosenstellung bei Infektionskrankheiten angewandt. Diese Anwendung geschah unter der Voraussetzung, daß die Methodik quantitative Bestimmungen des „Antiferment"gehaltes des Blutes erlaubt. Während bis dahin das Verfahren der Fermentproteolyse im wesentlichen von theoretischer Bedeutung war, wurde ihm damit auch ein größerer, klinischer Wert zugesprochen. Wiens[5])

1) Müller und Jochmann, Über eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. Münch. med. Woch. 1906 Nr. 26.

2) Über proteolytische Fermentwirkungen der Leukocyten. Münch. med. Woch. 1906 Nr. 31. Die Literatur cf. bei Müller, Über das Verhalten des proteolytischen Leukocytenfermentes und seines Antifermentes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907 Bd. 91 H. 3—4.

3) Bittorf, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91. Bd. H. 1—2.

4) Wiens, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91. Bd. H. 5—6.

5) Wiens. Münch. med. Woch. 1907 Nr. 53.

meint sogar, daß die Fermentverdauung auf der Löfflerplatte einen einfachen Ersatz für Opsoninuntersuchungen darstelle. Eine Ansicht übrigens, die sich nicht auf vergleichende Untersuchungen mit beiden Methoden gründet, sondern auf Grund theoretischer Betrachtungen die Literaturangaben über Opsonine mit den eigenen Proteolysestudien vergleicht.

Wir berichten im folgenden summarisch über unsere durch 5 Monate hindurch an etwa 150 Kranken vorgenommenen Untersuchungen, deren Gesamtzahl an 1000 Einzeluntersuchungen heranreicht.

Um das Ergebnis dieser Studien von vornherein gleich kurz zu skizzieren, so können wir die Ansicht von Müller und Jochmann über die Hemmung der Eiterverdauung bei entsprechender Vermischung des Eiters mit Blutserum oder Transsudat-, Exsudatflüssigkeit durchaus bestätigen. Umgekehrt kann mittels Löfflerplatten die verdauende Wirkung von Eiterserum und die wenig hemmende Wirkung des Liquor cerebrospinalis usw. in einfacher Weise makroskopisch demonstriert werden. Die Methode der Fermentproteolyse eignet sich auch zur Demonstration der verschiedenen Wirkungen von Leukocyten oder Lymphocytensedimenten auf Löfflerplatten. Eine wesentliche Bereicherung aber oder gar eine Vereinfachung unserer klassischen Untersuchungsmethoden (Sedimentuntersuchung im nativen oder gefärbten Präparat, Untersuchung der Flüssigkeiten auf Eiweiß, Nucleoalbumin usw.) bedeutet unseres Erachtens die Müller-Jochmann'sche Methode nicht. Sollte es sich herausstellen, daß die Stuhluntersuchungen auf Löfflerplatten ein einfaches Mittel zur Diagnose der Pankreaserkrankungen [1]) darstellen, und sollte es sich bewahrheiten, daß man bei zweifelhaft zu rubrizierenden Leukämiefällen durch die Proteolyse ein Mittel zur Hand hat, um sicher lymphoides und myeloides Gewebe zu unterscheiden, so wäre damit ein Fortschritt in unserem diagnostischen Erkennen erreicht.

Im Gegensatz zu diesen Bestätigungen und diesen Erwartungen halten wir die Müller-Jochmann'sche Methode für ungeeignet zur Diagnose und Prognose der Infektionskrankheiten. Und die in dieser Beziehung publizierten Befunde erscheinen uns Selbsttäuschungen zu sein.

Eine Methode, die quantitative Veränderungen des Blutserums bei Kranken erkennen will, hat zur Voraussetzung, daß bei Ge-

1) Müller, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 92 H. 3—4.

sunden wesentliche Veränderungen nicht vorkommen, und daß die Methode an sich quantitativ ist. Angenommen das Blutserum eines gesunden Menschen zeige dauernd den gleichen „Hemmungstiter" für einen bestimmten Eiter (verschiedene Eiter verdauen übrigens auf Löfflerplatten verschieden), so muß stets bei gleicher Einwirkungszeit und gleicher Temperatur die Verdauungsgröße (als Dellenbildung auf der Löfflerplatte ausgedrückt) gleich groß sein; oder auch es müssen 2 Untersucher, die am gleichen Tage, mit gleichem Serum und dem gleichen Eiter auf verschiedenen Platten arbeiten, stets gleiche Werte erhalten. Das ist nicht der Fall. Ebenso haben wir häufige Differenzen erhalten, wenn wir Sera der gleichen Kranken an verschiedenen Tagen untersuchten. Nach langen Vorversuchen mit im Eisschrank stehendem karbolisiertem, nicht karbolisiertem, inaktiviertem Serum, sowie mit in Intervallen entnommenen Seris derselben Personen haben wir gefunden, daß die Müller-Jochmann'sche Methodik aus 3 Gründen eine quantitative Methode für quantitative Untersuchungen nicht darstellt.

Einmal — und das ist entscheidend — sind die Löfflerplatten niemals konstant. Die proteolytische Wirkung des Leukocytenfermentes hängt wesentlich von dem Wasser- und Fettgehalt der Platte und der Schichtdicke ab. Ein weiterer Versuchsfehler liegt in der Mischungsmethodik von Eiter und Serum oder von Eiter und Serumverdünnung. Eiter- und Flüssigkeitsteilchen haben eine verschiedene Kohäsion an sich und eine verschiedene Adhäsion, welche sich beim Ausblasen oder Abstreifen auf die Mischungsplatte usw. sehr störend bemerkbar machen. Endlich können die Resultate nur eine relative Bedeutung haben, insofern als verschiedene Eiter — dünne Empyemeiter nicht ausgenommen — verschieden stark proteolytisch wirken. Sobald also der Eitervorrat ausgeht, leidet die Einheitlichkeit der Versuchsresultate. Neben diesen Fehlerquellen spielen die Verschiedenheiten in der Verdauung bei wechselnder Brutschranktemperatur (54—60°), sowie im Laufe der Zeit eintretende Veränderungen in dem aufbewahrten Testeiter eine untergeordnete Rolle.

Nachdem wir also mit der ursprünglichen Müller-Jochmannschen Methode nicht zum Ziele kamen, waren wir zunächst bestrebt, eine exaktere Methodik zu finden, um die besprochenen Fehlerquellen nach Möglichkeit auszuschalten. Vielleicht daß sich damit doch eine Übereinstimmung mit Bittorf, Wiens und den theoretischen Voraussetzungen von Müller erzielen ließe.

Die Darstellung einer hochwertigen, sterilen Fermentlösung

(aus Myelämieleukocyten, Eiterleukocyten usw.) ist uns mißglückt, obwohl die dafür üblichen Methoden (Zerreiben im Achatmörser, Aufnehmen mit Wasser, Kochsalzlösung usw., ferner wiederholtes Gefrieren und Auffassen) der Reihe nach durchprobiert wurden.[1] Dagegen gelang es uns, eine brauchbare Mischungsmethode zu finden lediglich dadurch, daß wir von einer 10fachen Verdünnung unseres Testeiters (dünner Empyemeiter) mit physiologischer Kochsalzlösung ausgingen. Diese Verdünnung wurde aus genügenden Quantitäten (0,4 ccm) des im Eisschrank stehenden, vor dem Gebrauche geschüttelten Eiters hergestellt. Es wurden Tropfen (0,05 ccm) von Serum bzw. Serumverdünnung und Eiterlösung gemischt und aus der zerrührten Mischung Ösentröpfchen entnommen. Abgesehen davon daß diese veränderte Methodik [2]) die verschiedene Viskosität tunlichst ausschaltet und wegen der größeren Menge, mit der sie arbeitet, die Versuchsfehler verkleinert, hat sie den Vorteil, daß die hemmende Wirkung des Blutserums entsprechend der größeren Eiterverdünnung früher erkannt wird. Die im Anfang eintretenden Versuchsfehler ließen es erwünscht erscheinen, abgesehen von den sogenannten Eiterkontrollen auf derselben Platte, Doppeluntersuchungen durch einen zweiten Untersucher auf einer anderen Platte vorzunehmen. Die Beschaffenheit der einzelnen Löfflerplatte nämlich ist häufig a priori nicht sicher zu beurteilen. Ebenso genügt nicht zur Plattenbeurteilung die Eiterkontrolle allein. Gleiche Sera hemmen die Eiterverdauung auf verschiedenen Platten mitunter different, obschon die entsprechenden Eiterkontrollen sich analog verhalten.

Bei dieser Arbeit mit bewußt veränderter Methodik haben uns folgende Fragestellungen geleitet:

1. Verändern sich Blutsera, die nach der Entnahme mit oder ohne Karbolzusatz im Eisschrank aufbewahrt werden, in ihrer „antifermentativen" Kraft?

2. Verändern sich Sera desselben, nicht fiebernden Menschen, in bestimmten Intervallen frisch entnommen, bezüglich ihrer proteolytischen Kraft?

---

1) Anm. bei der Korrektur: Jochmann u. Lockemann bzw. Jochmann u. Kantorowicz (Münch. med. Woch.) scheint die Isolierung von Ferment und Antiferment gelungen zu sein. Damit ist ein bedeutsamer Fortschritt für die Proteolyseanwendung gewonnen. Mittels dieser neuen, noch nicht genauer publizierten Methodik dürften sich manche der von uns aufgeworfenen Fragen entscheiden lassen.

2) Für jeden Versuch sind 0,4 ccm Serum erforderlich.

3. Zeigen Krankheiten mit Leukocytenvermehrung (Leukämie, Leukocytose) oder künstlich hervorgerufene Leukocytosen (Hetolkuren) entsprechend der gesteigerten Leukocytenproduktion eine Zunahme von Leukocytenferment im Blute bzw. eine dementsprechende Abnahme der Hemmungssubstanzen für die Proteolyse?

4. Zeigen Prozesse mit Leukocytenzerfall, wie Empyem (Pyopneumothorax), Gangrän, Bronchieektasie, mit Röntgenstrahlen behandelte Affektionen eine Fermentzunahme oder eine Antifermentabnahme im Sinne von Müller und Jochmann?

5. Zeigen etwa Leukopenien, Lymphocytosen (und von Krankheiten insbesondere die Tuberkulose) eine Zunahme des „Antifermentes" im Blute?

6. Gibt es bestimmte a priori nicht festzulegende Ergebnisse für das Verhalten des Blutserums bei perniziöser Anämie, bei malignen Tumoren? Zu dieser letzteren Fragestellung veranlaßten uns theoretische Anschauungen von Leyden und Bergell über das Verhalten von Fermenten im Körper und über das Wachstum der Tumoren auf Grund des Ausfalls von Antifermenten.

Trotz der verbesserten Methodik wurden wir in unseren Erwartungen bezüglich der Ergebnisse um so mehr enttäuscht, auf je breiterer Basis unsere Untersuchungen sich aufbauten und je eingehender Kontrollen (durch Doppeluntersuchungen und Intervalluntersuchungen bei denselben Kranken) zur Anwendung kamen. Während wir anfangs ebenso wie Wiens geneigt waren bei Tuberkulösen eine „Antiferment"zunahme zu erwarten und ähnlich wie Bittorf bei Pneumonie eine gesetzmäßige Fermentverteilung einzuräumen, haben wir uns nach und nach immer mehr bescheiden gelernt. Auch von unseren eigenen, primären Annahmen (Abnahme des „Antiferment"gehaltes im stehenden Serum usw.) ist am Ende wenig übrig geblieben. Und jetzt stehen wir auf dem Standpunkt, daß gewisse Differenzen im Hemmungsvermögen bei Gesunden und Kranken vorzukommen scheinen. Diese Differenzen aber sind inkonstant, und es lassen sich gesetzmäßige Beziehungen zwischen Krankheit (Heilverfahren usw.) und „Antiferment"gehalt des Blutserums einstweilen nicht ableiten. Quantitative Bestimmungen von Ferment- und Antifermentgehalt des Blutes mit der Müller-Jochmann'schen Methode sind erst zulässig, wenn es gelingt, absolut konstante Löfflerplatten und eine sterile konstante Fermentlösung von ähnlicher Viskosität, wie Blutserumverdünnungen herzustellen.

Zwei Tatsachen möchten wir noch besonders betonen: Unbe-

handelte myelogene Leukämien zeigen in ihrem Blutserum den gleichen „Antiferment"gehalt wie gesunde Personen. Auch während und nach der Bestrahlung findet kein Absinken des Antifermentgehaltes statt. Die erste Tatsache spricht gegen die mitgeteilten theoretischen Auffassungen von Müller in den Beziehungen von Ferment und „Antiferment". Der zweite Befund aber spricht gegen die von dem einen von uns [1] [2]) früher bekämpfte Leukotoxinlehre. Oder sollte man nicht im Sinne der Müller-Jochmann'schen Theorie bei massenhaftem Zerfall von Leukocyten während der Bestrahlung im zirkulierenden Blute eine Anhäufung von proteolytischem Ferment im Blute und Absättigung des Antifermentes erwarten? [3]) Wir erhärten unsere Ergebnisse durch eine summarische Wiedergabe unserer wichtigsten Befunde, denen wir kurze Angaben über unsere Methodik vorausschicken.

I. Methodik.

Darstellung der Serumverdünnungen: a. $^1/_2$ (Mischung von 0,2 ccm Serum + 0,2 ccm Kochsalzlösung), b. $^1/_4$ (Mischung von 0,1 ccm Serum + 0,3 ccm Kochsalzlösung), c. $^1/_8$ (durch Einbringen von 0,2 ccm der vorausgehenden Verdünnung b. in 0,2 ccm physiologischer Kochsalzlösung), d. $^1/_{10}$ (Mischung von 0,1 ccm Serum + 0,9 Kochsalzlösung), e. $^1/_{20}$ (Mischung von 0,5 ccm der fertigen Mischung d. mit 0,5 ccm Kochsalzlösung) usw.

Stets wurden reines Serum und die vorstehend beschriebenen Serumverdünnungen $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{10}$, $^1/_{20}$, $^1/_{40}$, $^1/_{80}$ angewandt. Je ein Tropfen dieser 8 Serumwerte wurde auf Glasplatten oder in Serienschalen mit einem Tropfen des 10fach verdünnten, geschüttelten Testeiters gemischt, mit der Platinöse verrührt und in Form von Tröpfchen mittels der Öse auf die Löfflerplatten gebracht. Die Platten wurden 48 Stunden beobachtet.

Kontrollen: In der Regel wnrden 6 Eiterkontrollen in entsprechender Verdünnung des Ausgangseiters 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400, 1 : 800, 1 : 1600, 1 : 3200 auf jeder Platte aufgetragen. Die Verdünnungen des Testeiters wurden in kleinen Reagenzgläschen (nach den bekannten Ehrlich'schen Prinzipien) ebenso wie die Serumverdünnungen vorgenommen.

---

1) Carl Klieneberger u. Heinrich Zöppritz, Beiträge zur Frage der Bildung spezifischer Leukotoxine im Blutserum als Folge der Röntgenbestrahlung der Leukämie, der Pseudoleukämie und des Lymphosarkoms. Münch. med. Woch. 1906 Nr. 19 und 20.

2) Carl Klieneberger, Bemerkungen zu der Arbeit von Linser und Sick, Deutches Arch. f. klin. Med. 89 Bd. H. 5/6.

3) Müller u. Jochmann haben diese unsere Ansicht auf einem anderen Wege durch Untersuchung bestrahlter Leukocyten bestätigt: Münch. med. Woch. 1906 Nr. 37.

In den folgenden Protokollen werden die Resultate zahlenmäßig mit den Zahlen 1 bis 8 fortlaufend und außerdem Kontrollangaben wiedergegeben. Es bedeutet entsprechend dem Vorausgeschickten 1, daß ein Tropfen Serum mit einem Tropfen des 10fach verdünnten Testeiters gemischt wurde, 3 z. B., daß ein Tropfen 4fach verdünnten Serums (0,1 ccm auf 0,3 Kochsalzlösung) mit einem Tropfen der 10fachen Eiterverdünnung gemengt wurde usw. Die Zahlen nach der Kontrolle bedeuten bis zu welcher Verdünnung der Testeiter allein verdaut hat.

II. Protokolle.

a) Normalsera.

1. Br., multiple Sklerose. 3. I. — 2 schwach positive Verdauung, 3 bis 8 sicher +, Kontrolle 800? 4. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 400 +. 11. I. — 6 schwach +, 7 bis 8 +, Kontrolle 800 +. 23. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. (2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.) 31. I. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000.

2. Pl., Adipositas. 3. I. — 3 schwach +, 4 u. ff. +, Kontrolle 1600 +. 4. I. — 7 bis 8 +, Kontrolle 400? 11. I. — 4 u ff. +, Kontrolle 800 +. 23. I. — 3 schwach +, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 1? 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

3. S., Neurasthenie. 13. XII. — 4 schwach +, 5 u. ff. +, Kontrolle 3200? 18. XII. — 3 schwach +, 4 u. ff. +, Kontrolle 800? 9. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1600 +.

4. A., Emphysema pulmonum. 13. XII. — 3 schwach +, 4 +, Kontrolle 3200 schwach +. 18. XII. — 3 u. ff. +, Kontrolle 800 schwach +.

5. H., Konusaffektion. 13. XII. — 4 schwach +, 5 u. ff. +. Kontrolle 3200 schwach +. 18. XII. — 4 u. ff. +, Kontrolle 400 +. 6. I. — 5?, 6 u. ff. +, Kontrolle 400?

6. Cz., multiple Sklerose. 6. I. — schwach +, 4 bis 8 +, Kontrolle 1600 schwach +.

7. K., Nephritis. 6. I. — 3 schwach +, 4 bis 8 +, Kontrolle 1600 +.

8. P., Caries tuberculosa. 10. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 800 +.

9. E., kombinierte Systemerkrankung. 10. I. — 2?, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

10. Sch., Ischias. 13. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

11. N., Rheumatismus. 13. I. — 1 schwach +, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

12. St., Kyphoskoliose. 15. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +[1] (2 bis 8 +).[2]

13. R., Ulcus ventriculi. 16. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

---

1) Kontrolle 1000 besagt, daß Kontrollen nur bis 1000 angestellt wurden; Kontrollen, welche in geometrischer Proportion zu 100 stehen, besagen, daß Kontrollen von 100 bis 3200 angestellt wurden.

2) Die in Klammern gesetzten Zahlen bedeuten die Ergebnisse des 2. Untersuchers (gleiches Serum, gleicher Eiter, verschiedene Platten!).

14. S., Nephrolithiasis. 16. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +).
15. F., Kyphoskoliose. 16. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (4 bis 8 +).
16. W., Myodegeneratio. 16. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
17. J., Emphys. pulmon. 16. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
18. H., Asystolie. 19. I. — 6 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +).
19. N., Myodegeneratio. 19. I. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
20. W., Polyneuritis. 19. I. — 1?, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
21. M., Ischias. 20. I. — 1 angedeutet, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
22. St., Hemiplegia. 20. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
23. He., Nephritis. 21. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
24. Sch., Rheumatismus. 21. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (2 bis 8 +).
25. R., Cysto-Pyelitis. 30. I. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
26. Ge., Pleuritis serosa. 31. I. — 2 angedeutet, 3 u. ff. +, Kontrolle 1000 +.
27. K., Arteriosklerose 4. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
28. J., Enteritis. 5. II. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
29. M., Neurasthenia. 5. II. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
30. Br., Neurasthenia. 5. II. — 2 angedeutet, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
31. St., Rheumatismus. 5. II. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
32. K., Ischias. 5. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
33. G., Arteriosklerose. 6. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
34. A., Mitralinsufficienz. 6. II. — 2 u. ff. +, Kontrolle 1000 +.
35. T., Trigeminusneuralgie. 6. II. — 3 u. ff. +, Kontrolle 1000 +.
36. B., Neurasthenia. 6. II. — 2 schwach +, 3 u. ff. +, Kontrolle 1000 +.
37. P., Rheumatismus. 6. II. — 2 u. ff. +, Kontrolle 1000 +.
38. L., Ischias. 7. II. — 1 u. ff. +, Kontrolle 1000 +.
39. B., Rheumatismus. 7. II. — 1 u. ff. +, Kontrolle 1000 +.

b) Leukocytosen und Infektionskrankheiten außer Tuberkulose, Morbilli, Typhus.

1. Schw., Scarlatina. 2. XII. — 4 bis 5 schwach +, 6 u. ff. + Kontrolle[1]) 1600?
2. V., subphrenischer Abceß. 16. XII. — 4 bis 5 schwach + 6 u. ff. +, Kontrolle 1600 +. 17. XII. — 4 bis 5 schwach +, 6 u. ff. +, Kontrolle 3200 schwach +.
3. W., Erysipel. 5. I. — 5?, 6 u. ff. +, Kontrolle 400 +. 6. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1600 +. 8. I. — 6?, 7 u. ff. +, Kontrolle

1) Die Doppeluntersuchungen, welche mit verschiedenen Eitern, gleichem Serum und verschiedenen Platten angestellt wurden, werden, um nicht zu verwirren, nicht aufgeführt.

400 +. 9. I. — 3?, 4 bis 8 +, Kontrolle 3200 +. 10. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000? 16. I. — 3?, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

4. K., Leberabsceß. 9. I. — 4?, 5 bis 8 +, Kontrolle 3200 +. 13. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +).

5. H., Influenza. 15. I — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 16. I. — 2 angedeutet, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (2 bis 8 +). 20. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

6. Kl. Pneumonia croup. (19. I. früh Krise.) 18. I. — 3 bis 8 + Kontrolle 1000 + (3 schwach +, 4 u. ff. +). 19. I. — 3 schwach +, 4 u. ff. +, Kontrolle 1000 +. 20. I. — 2?, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +). 21. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 22. I. — 7 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (total unbrauchbare Platte!!) 23. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 24. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 25. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (2?, 3 bis 8 +).

7. B., Pneumonia croup. (Lyse bis zum 13. II.) 10. II. — 1 bis 3 schwach +, 4 u. ff. +, Kontrolle 1000 +. 11. II. — 1 schwach +, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 12. II. — 2?, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 13. II. — 1?, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 14. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 15. II. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 16. II. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

8. M., Pneumonia croup., Tuberkulosis (Pneumonierückbildung im rechten M. L. bis 29. I.) 24. I. — 2?, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 25. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 29. I. — 2?, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 30. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 4. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 8. II. — 3?, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

9. B., Cysto-Pyelitis acuta. 5. II. — 5 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

c) Leukopenien und Tuberkulose.

1. H., Morbilli. 8. I. — 5 bis 8 +, Kontrolle 400 +. 9. I. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 10. I. — 2 angedeutet, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 15. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

2. B., Morbilli. 7. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

3. Sch., Typhus abdom. 6. I. — 3 schwach +, 4 bis 8 +, Kontrolle 1600 +. 9. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 3200 +. 13. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (2 schwach +, 3 u. ff. +). 24. I. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 7. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

4. B., Typhus abdom. 21. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000? (3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +).

5. M., Cirrhosis hepatis. 21. XII. — 4 u. ff. +, Kontrolle 1600?

6. Sch., Cirrhosis hepatis. 6. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

7. H., Cirrhosis hepatis. 22. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

8. B., Tuberkul. pulmon. III. 20. XII. — 3 + u. ff. +, Kontrolle 1600 +. 10. I. — 3 angedeutet +, 4 u. ff. +, Kontrolle 3200 +. 14. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (5 bis 8 +). 28. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 8. II. — 2? 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

9. Z., Tuberkul. pulmon. III. 20. XII. — 7 bis 8 +, Kontrolle

400 +. 3. I. — 5? 6 bis 8 +, Kontrolle 400 +. 10. I. — 6 bis 8 +, Kontrolle 400 +. 14. I. — 6 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

10. Wi., Pneumonia caseosa. 4. I. — 7 bis 8 +, Kontrolle 400 8. I. — 5?, 6 bis 8 +, Kontrolle 800 +.

11. B.. Tuberkul. pulmon. III. 4. I. — 6 bis 8 +, Kontrolle 400 +. 9. I. — 4 bis 5 ?, 6 bis 8 +, Kontrolle 3200 +. 15. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (4 bis 8 +). 23. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 29. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

12. Z., Tuberkul. pulmon. III. 3. I. — 5 bis 8 +, Kontrolle 400 +. 10. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 800 +. 16. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (2 bis 8 +). 28. I. — 1 angedeutet +, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 8. II. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

13. P.. Tuberkul. pulmon. III. 3. I. — 3 ?, 4 bis 8 +, Kontrolle 860 +. 11. I. — 5 bis 8 +, Kontrolle 1600 +. 14. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (4 bis 8 +). 28. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

14. Mi., Tuberkul. pulmon. III. 15 I. — 3 angedeutet, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 16. I. — 2 schwach +, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 ?, 4 bis 8 +). 24. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (2 bis 8 +). 28. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 8. II. — 2 ?, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

15. K , Tuberkul. pulmon. III. 16. I. — > 1 +, Kontrolle 1000 + (1 ?, 2 bis 8 +), 20. I. — 5 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +). († 24. I.).

16. G. St., Tuberkul. pulmon. III. 22. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (6 bis 8 +). 28. I. — 1 ?, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 4. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

17. O. St., Tuberkul. pulmon. III. 23. I. — 4 schwach +, 5 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 28. I. — 1 ?, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 5 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 4. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

18. M., Tuberkul. pulmon. I. 25. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 4. II. — 2 angedeutet, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 8. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

19. Sl., Tuberkul. pulmonal. II. 1. II. — 2 schwach +, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 4. II. — 1 angedeutet, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

20. Z., Tuberkul. pulmon. II. 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

21. G., Tuberkul. pulmon. III. 31. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + 4. II. — 2 angedeutet, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 8. II. — 1 angedeutet, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 7. III. — 2?, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

22. W., Tuberkul. pulmon. I. 4. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

23. Gr., Tuberkul. pulmon. I. 6. II. — 3 angedeutet, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

14. R., Tuberkul. pulmon. II bis III. 8. II. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

d) Empyem, Pyopneumothorax, Gangrän der Lungen usw.

1. St., Empyem. 20. I. — 3?, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +). 25. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +). 29. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

2. P., Pyopneumothorax, Tuberkul. pulmon. 3. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 800 +. 6. I. — 6 angedeutet, 7 bis 8 +, Kontrolle 400 +.

3. B., Pyopneumothorax, Tuberk. pulm. 23. I. — 3 schwach +, 4 u. ff. +, Kontrolle 1000 +. 29. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 31. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 8. II. — 3 ?, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

4. G., Gangraena pulmonum. 20. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 22. I. — 2 schwach +, 3 u. ff. +, Kontrolle 1000 +. 25. I. — 1 angedeutet, 2 u. ff. +, Kontrolle 1000 + (3 angedeutet, 4 u. ff. +). 28. I. — 1 angedeutet, 2 u. ff. +, Kontrolle 1000 +. 30. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 4. II. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 7. II. — 3 ?, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

5. Kl., Gangraena pulmonum. 20. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (4 bis 8 +). 22. I. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +, unbrauchb. Platte!!

6. Mi., Gangraena pulmonum. 20. I. — 3 angedeutet, 4 u. ff. +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +). 22. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 25. I. — 1 schwach +, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (2 angedeutet, 3 bis 8 +). 28 I. — 1 schwach +, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 30. I. — > 1, 2 u. ff. +, Kontrolle 1000 +. 7. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

7. Ko., Gangraena pulmonum. 30. I. — 1 schwach +, 2 u. ff. +, Kontrolle 1000 +. 4. II. — 2 ?, 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +. 7. II. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

e) Maligne Tumoren, Anaemia gravis.

1. Ko., Carcinoma ventriculi. 14. XII. — 2 angedeutet, 3 u. ff. +, Kontrolle 800?

2. O., Carcinoma ventriculi. 17. XII. — 3?, 4 u. ff. +, Kontrolle 800 +.

3. B., Carcinoma vesicae felleae. 10. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 3200 +.

4. Li., Carcinoma cardiae. 5. II. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

5. H. (2), Carcinoma ventriculi. 5. XI. — 2 u. ff. +,
6. Br. (2), Carcinoma ventriculi. 5. XI. — 2 u. ff. +,
7. J. (2), Carcinoma ventriculi. 5. XI. — 5 u ff. +,
8. Js. (2), Mediastinaltumor. 5. XI. — 2 u. ff. +,
} Kontrolle 3200 +.

9. R., Anaemia perniciosa. 6. II. — 1?, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

10. B., Anaemia (ex tumore). 6. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

11. Sch. (1), Anaemia perniciosa. 14. X. — 5 u. ff. +, Kontrolle 3200 +.

12. B. (1), Anaemia perniciosa. 14. X. — 5 u. ff. +, Kontrolle 3200 +.

Die mit (1) und (2) bezeichneten Fälle stellen Untersuchungen mit zwei anderen Testeitern dar, während alle übrigen Sera gleichmäßig mit dem gleichen Eiter ausgewertet wurden.

f) Leukämien, sowie mit Röntgenstrahlen behandelte Fälle.

1. Pr., Lymphaemia acuta. 29. X. — (1) 4 u. ff. +, Kontrolle > 320 + (nach einer Bestrahlung).

2. R., Lymphaemia chronica. 30. X. — 5 u. ff. +, Kontrolle > 320 +.
7. XI. — (2) 4 u. ff. +, Kontrolle > 320 W = 339 000.
14. XII. — (1) 2 schwach +, 3 u. ff. +, Kontr. 3200 + W = 156 000 (nach 19 Bestrahlungen).
10. I. — (1) 3 bis 8 +, Kontrolle 3200 + (2 bis 8 +) W = 137 000 (nach 34 Bestrahlungen).

3. L., Myelaemia.
7. XI. — (2) 5 schwach +, Kontrolle } > 320 + W = 155 000.
11. XI. — (2) 2 schwach +, 3 u. ff. +, „ } > 320 + W = 148 000.
11. XII. — (1) 2 ?, 3 u. ff. +, Kontrolle 3200 + W = 8800 (nach 19 Bestrahlungen).
21. XII. — (1) 4 bis 5 schwach +, 6 +, Kontr. 1600 ? W = 4300 (nach 22 Bestrahlungen).
3. I. — (1) 2 u. ff. +, Kontrolle 3200 + W = 1500.
13. I. — (1) 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (2 bis 8 +)

4. W., Myelaemia.
8. XI. — (2) 2 ?, 3 u. ff. +, Kontrolle } > 320 + W = 143 500.
11. XI. — (2) 4 u. ff. +, Kontrolle } > 320 + W = 123 000 (nach 3 Bestrahlungen).
11. XII. — (1) 2 angedeutet, 3 u. ff. +, Kontr. 3200 + W = 3500 (nach 22 Bestrahlungen).
16. XII. — (1) 3 schwach +, 3 u. ff. +, Kontr. 1600 + W = 1000 (nach 23 Bestrahlungen).
21. XII. — (1) 4 bis 5 schw. +, 6 u. ff. +, Kontr. 1600 ? W = 2300.

5. G., Myelämie (Dauerbestrahlung).
14. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (3 bis 8 +) W = 108 500.
20. I. — 4 bis 8 +, Kontr. 1000 + (2 anged., 3 bis 8 +) W = 93 000.
29. I. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
8. II. — 1 ?, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + W = 103 000.
15. II. — 3 angedeutet, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.
22. II. — 1 bis 8 +, > 1, Kontrolle 1000.
7. III. — 3 schwach +, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 +.

6. We., Myelaemia (Dauerbestrahlung).
18. X. — (1) 6 u. ff. +, Kontrolle } > 320 W = 73 400.
29. X. — (1) 6 u. ff. +, Kontrolle } > 320 W = 55 000.
31. I. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + W = 38 900.
14. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 (? > 1).
14. III. — 3 ?, 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 ?

Die mit (1) und (2) bezeichneten Fälle stellen Untersuchungen mit anderem Testeiter dar, cf. p. 328.

Anm.: Die Einzelbestrahlungen dauerten 10 bis 15 Minuten.

7. K., Morbus Basedowii.

4. X. — (1) 5 u. ff. +		nach 1 Bestrahlung
17. X. — (1) 5 u. ff. +		„ 11 Bestrahlungen
21. X. — (1) 6 u. ff. +	> Kontrolle 320 +	„ 15 „
26. X. — (1) 5 u. ff. +		„ 20 „
5. XI. — (2) 4 u. ff. +		„ 24 „

8. S., Mediastinales Sarkom.

19. X. — (1) 8 u. ff. +, Kontrolle.
3. XI. — (2) 4 u. ff. +, Kontrolle > 320 (nach 8 Bestrahlungen).
9. XI. — (2) 4 u. ff. +, Kontrolle > 320 (nach 13 Bestrahlungen).

9. H., Morbus Basedowii.

23. X. — (1) 4 ?, 5 u. ff. +, Kontrolle > 320 +.
26. X. — (1) 4 schwach +, 5 u. ff. +, Kontrolle > 320 (nach 2 Bestrahlungen à 10').

10. Z., Morbus Basedowii.

24. X. — (1) 6 u. ff. +, Kontrolle > 320 (vor der Bestrahlung).
5. XI. — (2) 4 u. ff. +, Kontrolle > 320 + (nach 10 Bestrahlungen).

11. U., Pseudoleukämie.

7. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (nach 5 Bestrahlungen).
14. II. — 4 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (nach 11 Bestrahlungen).
25. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (nach 20 Bestrahlungen).

12. Na., Asthma bronchiale.

7. II. — 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (nach 6 Bestrahlungen).
14. II. — 3 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (nach 11 Bestrahlungen).
25. II. — 1 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (nach 20 Bestrahlungen).
7. III. — 1?, 2 bis 8 +, Kontrolle 1000 + (nach 31 Bestrahlungen).

Anm.: Es verdaut übrigens reiner Eiter über einer Formoldampfatmosphäre gar nicht, eine Eigenschaft, die sonst bei Fermenten unseres Wissens nicht geprüft wurde und ein gewisses theoretisches und praktisches Interesse bietet. Eine Tatsache, auf die wir an dieser Stelle nicht eingehen.

XXI.

Über die Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure.

Von

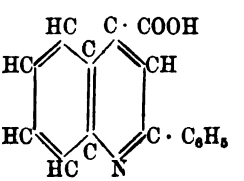
Prof. Arthur Nicolaier und **Dr. Max Dohrn**

in Berlin.

Bei Gelegenheit von Untersuchungen über die physiologische Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihrer Derivate[1]) beim Tier und beim Menschen haben wir unter anderem die Beobachtung gemacht, daß eine Reihe von Abkömmlingen dieser Säuren die Harnsäureausscheidung beim Menschen in gewisser Weise zu beeinflussen imstande sind. Diese Tatsache schien uns so interessant, daß wir vorerst über die nach dieser Richtung hin gewonnenen Versuchsergebnisse an dieser Stelle berichten wollten.

Die Eigenschaft auf die Harnsäureausscheidung einzuwirken haben wir zuerst und besonders ausgeprägt bei der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure gefunden, und wir haben daher gerade diese Säure daraufhin etwas genauer untersucht.

Die 2-Phenylchinolin4-carbonsäure[2]) wird auch als 2-Phenylcinchoninsäure bezeichnet und hat die Formel $C_{16}H_{11}NO_2$ und die Konstitution



1) Sämtliche von uns untersuchten Präparate verdanken wir der Freigebigkeit der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering) in Berlin, der wir auch an dieser Stelle dafür bestens danken.

2) Döbner und M. Giesecke, Über α-Phenylcinchoninsäure und ihre Homologen. Annalen der Chemie Bd. 242 p. 291 und W. Pfitzinger, Chinolinderivate aus Isatinsäure. Journal für praktische Chemie N. F. Bd. 38 p. 583 und Über Kondensationen der Isatinsäure zu Cinchoninsäurederivaten. Ebendaselbst N. F. Bd. 56 p. 293.

Sie kristallisiert in kleinen farblosen Nadeln, die bei 208—209° C schmelzen, und hat einen bitteren Geschmack. Sie ist in heißem Wasser fast unlöslich, dagegen löst sie sich in Alkalien und beim Erwärmen auch in verdünnten Säuren unter Bildung von Salzen; sie ist ferner in heißem Alkohol und Aceton und besonders leicht in siedendem Eisessig, schwer dagegen in Äther und Benzol löslich.

Die Phenylcinchoninsäure erwies sich bei unseren Versuchen an Tieren in den von uns angewandten Dosen als nicht giftig.

Kaninchen von etwa $1^1/_2$ kg, denen täglich 1 g der Säure, in Wasser suspendiert, mit der Schlundsonde in den Magen eingebracht war, zeigten auch dann keine Krankheitserscheinungen, als dies an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen geschah. Der Harn, der meist in spärlicher Menge entleert wurde und alkalisch reagierte, zeigte eine rötliche Färbung, die auf Zusatz von Salzsäure grünlich wurde; stets war er frei von Eiweiß und Zucker.

Hunde vertrugen Tagesdosen bis zu 3 g ohne Beschwerden, bei einem Hunde trat nach Verabreichung von 2×2 g pro die einmal Erbrechen auf. Der Urin zeigte eine bräunliche Farbe und war eiweiß- und zuckerfrei. Die Versuche bei Hunden waren dadurch erschwert, daß die Tiere die mit dem Futter vermengte Phenylcinchoninsäure wegen ihres bitteren Geschmackes schlecht nahmen.

Auch ein Schwein von 150 kg Gewicht blieb nach Tagesdosen von 5 g, die auf einmal an nicht aufeinanderfolgenden Tagen gegegeben wurden, frei von Krankheitserscheinungen. Der alkalisch reagierende, eiweiß- und zuckerfreie Harn nahm auch bei ihm nach der Aufnahme der Phenylcinchoninsäure eine rotbraune Farbe an.[1])

Endlich blieb ein Hahn, der während 78 Tagen 56mal und zwar 32mal 1 g und 24mal 0,5 g, im ganzen 44 g der Säure (mit Brot als Pillen geformt) erhalten hatte, munter, und seine Freßlust erhalten. Während der Darreichung der Säure zeigten die auf den Fäces aufgelagerten Harnsäuremassen eine orangegelbe Färbung. Bei der Sektion des am Ende des Versuches getöteten Tieres ergaben die inneren Organe makroskopisch und mikroskopisch einen normalen Befund, insbesondere waren in ihnen keine Ablagerungen von nadelförmigen Kristallen von harnsaurem Natrium vorhanden.

Nachdem uns Versuche an Tieren gezeigt hatten, daß die innerliche Darreichung selbst größerer Dosen von Phenylcinchoninsäure keine Störungen des Befindens hervorrief, haben wir mit dieser

1) Das Ergebnis der genaueren Untersuchung des Harnes ist auf p. 353 mitgeteilt.

Säure zunächst eine Reihe von Versuchen an uns selbst angestellt und diese dann an anderen gesunden Menschen wiederholt. Die Säure wurde stets per os und zwar wegen ihres bitteren Geschmacks in Oblaten genommen. Die Einzeldosen schwankten von 0,25—1 g, die höchste Tagesdosis betrug 5 g. Es mag hier gleich bemerkt werden, daß diese Dosen auch vom Menschen gut vertragen wurden, selbst dann, als Tagesdosen von 3—4 g mehrere Tage hintereinander gegeben wurden, insbesondere wurde der Appetit nicht beeinträchtigt und das Herz und das Nervensystem nicht ungünstig beeinflußt.

Nur von seiten des Harnes haben wir eine Abweichung von der Norm beobachtet. Er blieb zwar in allen Fällen auch bei mehrere Tage lang fortgesetzter Darreichung größerer Gaben frei von Zucker und Eiweiß; doch fanden wir, daß einige Zeit nach der Darreichung der ersten Dosis (1 g) Phenylcinchoninsäure der vorher klare Harn, wenn er eine saure Reaktion hatte, mehr oder weniger trübe gelassen wurde. Bei der Entleerung des trüben Harnes hatten indes, ebenso wie im weiteren Verlauf der Versuche, die Versuchspersonen keine Beschwerden von seiten der Harnorgane.

Die Trübung des Harnes löste sich beim Zusatz von Alkalien und verschwand, wenn der Harn erwärmt wurde. Ließ man den Harn einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen, dann nahm die Trübung meist erheblich zu, so daß der Harn undurchsichtig wurde. Das sich beim Stehen des trüben Harns bildende Sediment hatte vielfach eine leicht rötliche Farbe und löste sich beim Erwärmen vollkommen auf, erschien aber beim Abkühlen des Harnes wieder.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des trüben Harnes fanden sich, wenn sie sofort nach der Entleerung stattfand, nicht oder nur schwach gelblich gefärbte rundliche Gebilde, die zuweilen eine radiäre Streifung zeigten und, im polarisierten Lichte betrachtet, sich als doppelt lichtbrechend erwiesen, aber nicht das Kreuz der Sphärolithe deutlich erkennen ließen. Sie waren meist klein, vielfach fast punktförmig und lagen teils einzeln, teils bildeten sie Gruppen von zweien und mehreren und hatten sich dann oft gegenseitig abgeplattet. Sie zeigten nicht bloß in morphologischer Beziehung, sondern auch in ihrem Verhalten chemischen Agentien gegenüber eine sehr weitgehende Übereinstimmung mit den Ablagerungen von harnsauren Salzen, die der eine von uns zusammen mit Ebstein[1]) bei Kaninchen nach intravenöser, intraperitonealer

1) Ebstein, W., und Nicolaier, A., Über die Ausscheidung von Harnsäure durch die Nieren. Virchow's Archiv Bd. 143 p. 337. 1896.

und subkutaner Einverleibung von Harnsäure in den Nieren und im Harn beobachtet und beschrieben hat. Sie lösten sich nämlich auch wie diese leicht und schnell in verdünnter Kalilauge, in verdünnter Salzsäure ging dagegen ihre Lösung nur langsam vor sich, und es schieden sich in dem Präparat wetzsteinförmige Kristalle ab. Auch in Formalin trat eine Lösung dieser Gebilde ein, es blieb jedoch von ihnen ein ihrer Form und Größe entsprechendes Gerüst zurück.

Nicht selten trat während der Beobachtung in dem Präparat eine schon makroskopisch sichtbare Trübung auf, die, wie die mikroskopische Betrachtung zeigte, nicht durch kugelige Gebilde, sondern durch kleinste, zu moosartig gruppierten Häufchen angeordnete amorphe Körnchen bedingt war. Diese amorphe Massen, aus denen sich auch der beim Stehen des Harnes sich bildende Niederschlag zusammensetzte, zeigte übrigens dasselbe Verhalten gegenüber von Wärme und chemischen Agentien, wie die im frisch gelassenen Harn gefundenen Gebilde. Der aus dem frisch entleerten trüben Harn abfiltrierte Niederschlag gab die Murexidreaktion und reduzierte in Natriumcarbonat gelöst salpetersaure Silberlösung in der Kälte, und ebenso verhielt sich auch der auf dem Filter gesammelte Niederschlag, der sich während des Stehens bei Zimmertemperatur in dem Filtrat des trüben Harnes gebildet hatte. Auf Grund dieser Reaktionen konnte es nicht zweifelhaft sein, daß die in dem frisch entleerten Harn enthaltene Trübung und der sich beim Stehen des Harnes bildende Niederschlag aus der gleichen Substanz und zwar aus harnsauren Salzen bestehen. Dafür sprach auch der mikroskopische Befund, denn die Urate scheiden sich ja aus dem Harn als kleinste amorphe Körnchen ab, können aber nach Loebisch[1]) bisweilen auch in Kugeln und Biskuitform im Harnsediment erscheinen.

Auffallend war es, daß sich in diesen trüben Harnen, trotz der meist stark sauren Reaktion, selbst wenn sie im Eisschrank gestanden hatten, nur selten Harnsäurekristalle, und meist nur in spärlicher Menge, ausschieden.

Die Entleerung eines urathaltigen Harnes tritt aber keineswegs nur bei Darreichung so großer Dosen wie 1 g auf, sondern auch schon nach kleineren Gaben Phenylcinchoninsäure fanden wir Urate im frisch gelassenen Harn. Wir beobachteten sie auch nach

1) Loebisch, W. F., Anleitung zur Harnanalyse. 3. Aufl. Wien und Leipzig 1893. p. 82.

den von uns für gewöhnlich verabreichten Einzelgaben von 0,5 g; und zwar war der Harn nach einer einmaligen Dosis bei stündlicher Kontrolle meist schon nach der zweiten Stunde durch Urate getrübt und wurde gewöhnlich erst nach der sechsten Stunde wieder klar entleert. Dasselbe Verhalten zeigte der Urin auch, als wir diese Dosen mehrmals, z. B. 6mal auf 12 Stunden, verteilt gaben. Gelegentlich kann es allerdings vorkommen, daß unter diesen Verhältnissen sämtliche tagsüber gelassenen Harnportionen urathaltig entleert werden, während der Nachtharn stets klar gelassen wurde.

Wurden an mehreren Tagen hintereinander größere Dosen von Phenylcinchoninsäure, z. B. 3 g pro die, verabreicht, so wurden nur am ersten Tage Urate in dem frisch entleerten Harn beobachtet. Sie fehlten auch dann, als am zweiten und dritten Tage die Einzelgaben von 0,5 auf 1 g und die Tagesgaben auf 4 und 5 g erhöht wurden.

Selbst kleinere Dosen Phenylcinchoninsäure als 0,5 g können den Harn in der beschriebenen Weise beeinflussen. So beobachteten wir, daß eine Versuchsperson, die morgens nüchtern 0,25 g der Säure in etwas alkalischem Wasser einnahm, sogar schon nach 45 Minuten einen durch Urate getrübten Harn ausschied.

Es mag noch bemerkt werden, daß der Harn nach Tagesgaben über 1 g rötlich gefärbt war und bei weiter fortgesetzter Verabreichung der Säure eine bordeauxrote Farbe annahm, die sich nach Zusatz von Mineralsäuren insbesondere von Salz- und Salpetersäure in eine grünliche umwandelte. Der Harn enthielt keine Gallenfarbstoffe, kein Urobilin und kein Urobilinogen.

Wir haben den Harn beim Menschen auch auf seinen Gehalt an Phenylcinchoninsäure untersucht. Zu diesem Zwecke wurde die an 3 Tagen gesammelte Harnmenge einer Person, die an diesen Tagen je 3 g der Säure erhalten hatte, stark konzentriert, und dann dem eingedampften Harn die fünffache Menge Alkohol zugesetzt. Der von dem entstandenen Niederschlage abfiltrierte Alkohol wurde im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit heißem Alkohol aufgenommen, dann mit der gleichen Menge Äther versetzt, und nach 24 Stunden das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die zurückbleibende Menge betrug nach dem Auskochen mit Wasser etwa 0,5 g und stellte ein gelbes Pulver dar, das sich bei 205° C zu zersetzen begann, aber keinen scharfen Schmelzpunkt hatte. Die Stickstoffbestimmung dieser Substanz durch Elementaranalyse ergab 5,9%, einen Wert, der auf Phenylcinchoninsäure

stimmte, deren Stickstoffgehalt berechnet 5,6 % beträgt. Außerdem ließ sich durch Behandeln der alkoholischen Lösung dieses Körpers mit Bromwasserstoffsäure und Brom, ebenso wie es bei der Phenylcinchoninsäure der Fall ist, eine kristallinische Bromverbindung darstellen.

Wir haben daher die von uns aus dem Harn des Menschen isolierte Substanz als Phenylcinchoninsäure angesprochen. Jedenfalls ergaben diese Versuche, daß nur der kleinste Teil der verabreichten Phenylcinchoninsäure im Harn wieder erscheint.

Das nach Darreichung von Phenylcinchoninsäure beobachtete Auftreten von kristallinischen Uraten im frisch gelassenen Harn zeigt, daß der Urin unter den gegebenen Verhältnissen selbst bei Körpertemperatur nicht imstande ist, die in ihm enthaltenen harnsauren Salze vollkommen in Lösung zu erhalten. Da sich überdies schon beim Abkühlen von der Körpertemperatur in mehr oder weniger kurzer Zeit größere Mengen amorpher Urate ausschieden, obwohl der entleerte Harn vielfach nicht konzentriert war, so lag der Gedanke sehr nahe, daß das von uns beobachtete abnorme Verhalten des Harnes durch einen vermehrten Gehalt an harnsauren Salzen bzw. Harnsäure bedingt sei. In der Tat haben wir beim Menschen nach Darreichung von Phenylcinchoninsäure im Urin größere Harnsäuremengen,[1]) als der Norm entspricht, gefunden. So schied eine Versuchsperson, die 3 mal täglich (um 9 Uhr morgens, 1 Uhr mittags und 8 Uhr abends) 0,5 g der Säure erhalten hatte
in 755 ccm Harn mit spez. Gew. 1012 (8^h morg. bis 4^h nachm.) 0,522 g,
in 610 ccm Harn mit spez. Gew. 1019 (4^h nachm. bis 11^h abends) 0,369 g,
in 190 ccm Harn mit spez. Gew. 1025 (11^h abends bis 8^h morg.) 0,131 g,
also in der 24 stündigen Harnmenge von 1555 ccm 1,022 g Harnsäure aus.

Bei einer anderen Versuchsperson fand sich nach einer 3 maligen Gabe von 1 g Phenylcinchoninsäure in der 24 stündigen Harnmenge von 1320 ccm (spez. Gew. 1023) 1,114 g Harnsäure.

Daß die Einverleibung der Phenylcinchoninsäure beim Menschen eine vermehrte Harnsäureausscheidung im Urin zur Folge hat, beweisen mit Sicherheit die in kleineren oder größeren Zwischenräumen bei drei Personen angestellten Versuche, bei denen die 24 stündige Harnsäuremenge auch vor der Darreichung der Säure bestimmt wurde. Die Säure wurde bis zu den Tagesgaben von

1) Die Harnsäure wurde stets nach der Ludwig-Salkowski'schen Methode bestimmt.

3 g meist in Einzeldosen von 0,5 g, bei den Tagesgaben von 4 g in Einzeldosen von 1 g über die Tagesstunden verteilt verabreicht, nur im Versuche 1 bei A und B wurde die angegebene Menge morgens 8 Uhr auf einmal genommen. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Versuchsperson	Versuch	Phenylcinchoninsäure g pro die	Vor der Darreichung. Harnmenge	Spez. Gewicht	Reaktion	Gesamt-Ür	Nach der Darreichung. Harnmenge	Spez. Gewicht	Reaktion	Gesamt-Ür	Zunahme der Ür in g	Zunahme der Ür in %
A.	1	1	990	1026	sauer	0,4975	1090	1027	sauer	0,9603	0,4628	93,0
	2	2	1910	1017	„	0,4634	1590	1019	„	1,1118	0,6484	139,9
	3	3	1025	1025	„	0,4654 [1]	1000	1028	„	1,0000	0,5346	114,8
	4	3	988	1023	„	0,5501 [2]	865	1018	„	1,2552	0,7051	128,2
	5	3	1100	1023	„	0,5324	1265	1018	„	1,1704	0,6380	119,8
	6	4	1350	—	„	0,6682	1050	—	„	1,1917	0,5235	78,3
	7	4	982	1023	„	0,5501 [2]	950	1020	„	1,4568	0,9067	164,8
B.	1	0,5	1020	1019	„	0,3288	1740	1011	„	0,7440	0,4152	126,3
	2	3	1445	1016	„	0,2688	1150	1018	„	1,1616	0,8928	332,1
	3	4	1400	1016	„	0,3952	1350	1015	„	0,8160	0,4208	106,5
C.	1	3	840	1024	schwach alkal.	0,3529	825	1020	amphoter	0,9488	0,5959	168,8
	2	3	1620	1019	„	0,6529	1200	1015	sauer	1,0236	0,3707	56,7

1) Mittel von 2 Tagen. 2) Mittel von 8 Tagen.

Die Vermehrung der Harnsäure, die wir jedesmal nach der Darreichung der Phenylcinchoninsäure beobachteten, war also stets sehr beträchtlich, jedoch in den einzelnen bei derselben Person angestellten Versuchen schwankend. Die Zunahme in % berechnet, betrug bei A. zwischen 78,3 und 164,8, bei B. zwischen 106,5 und 332,1, bei C. zwischen 56,8 und 168,8. Diese Schwankungen waren aber nicht durch die Größe der verabreichten Tagesdosis bedingt. Das zeigen am deutlichsten die Versuche bei Person B., denn die Vermehrung der Harnsäure war bei ihr nach einer Tagesgabe von 0,5 g noch etwas größer als nach einer Tagesdosis von 4 g, während sie nach Darreichung von 3 g pro die mehr als dreimal so groß war als nach einer Gabe von 4 g.

Wir möchten noch darauf hinweisen, daß selbst nach größeren Tagesdosen von Phenylcinchoninsäure eine Zunahme der Diurese nicht beobachtet wurde.

Bei Person A. haben wir im Versuche 2 nicht nur am Tage der Darreichung der Säure, sondern am Tage vor und nach dieser, die Harnsäure in den drei 8stündigen Perioden von 8 Uhr

morgens bis 4 Uhr nachmittags, von 4 Uhr nachmittags bis 12 Uhr nachts und von dieser Zeit bis 8 Uhr morgens bestimmt. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2.

Versuchstag	Phenylcinchoninsäure	Periode	Menge	Spez. Gew.	Reaktion	Harnsäure in g	Zunahme der Harnsäure in g	Zunahme der Harnsäure in %
1.	—	I (8—4 h)	730	1014	sauer	0,1715		
		II (4—12 h)	930	1015	„	0,1832		
		III (12—8 h)	250	1025	„	0,1087		
2.	8 h morgens,	I (8—4 h)	520	1015	„	0,3983	0,2268	132,2
	1 u. 4 h nachm.,	II (4—12 h)	720	1019	„	0,4104	0,2272	124
	8 h abends je 0,5 g	III (12—8 h)	350	1024	„	0,3031	0,1944	179
3.	—	I (8—4 h)	510	1020	„	0,1673		
		II (4—12 h)	720	1019	„	0,1564		
		III (12—8 h)	280	1027	„	0,1666		

Es ist also die Harnsäure schon in den ersten 8 Stunden nach Verabreichung der ersten beiden Dosen von 0,5 g Phenylcinchoninsäure sehr beträchtlich vermehrt, und zwar war ihre Menge um 132,2 % größer als die in der gleichen Zeit am Vortage ausgeschiedene.

Wie schon oben erwähnt, wird schon kürzere Zeit nach dem Einnehmen der ersten Dosis von 0,5 g ein durch Urate getrübter Harn gelassen, und diese Erscheinung bleibt dann mehrere Stunden, nach Wiederholung der Dosen gelegentlich auch tagsüber bestehen. Zu dieser Uraturie trägt jedenfalls, wenn auch nicht ausschließlich — wir kommen darauf noch weiter zurück —, so doch sehr wesentlich, die schon während der ersten 8 Versuchsstunden vorhandene sehr beträchtliche Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei. Da die Urate nach Gaben von 0,5 g meist schon nach 2 Stunden im Harn erscheinen und auch bereits nach Verabreichung von 0,25 g sogar schon nach 45 Minuten mit dem Harn entleert werden, so wird man annehmen müssen, daß bereits zu dieser Zeit die vermehrte Harnsäureausscheidung vorhanden ist, also schon ganz kleine Dosen Phenylcinchoninsäure in sehr kurzer Zeit den Harnsäurestoffwechsel zu steigern vermögen. Daß übrigens eine einmalige Dosis von 0,25 g die Harnsäureausscheidung in den auf die Darreichung folgenden 8 Stunden um über 100 % vermehren kann, ergibt sich aus den Tabellen 9 und 10.

Auch in der 2. und 3. Periode des Versuchstages (Tabelle 2)

fand sich im Verhältnis zu den entsprechenden Perioden des Vortages eine sehr erhebliche Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure, sie war in der 2. Periode etwas geringer als in der 1., dagegen in der 3. größer (179 %) als in den beiden anderen.

Bemerkenswert ist, daß schon wieder in der 1. Periode des Tages nach der Verabreichung der Säure die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure ungefähr soviel wie in der gleichen Periode des 1. Versuchstages betrug, und auch die 24 stündige Harnsäuremenge des 3. Tages die des 1. nur um 0,0269 g d. i. 5,8 % übertraf.

Auch die 8tägige Versuchsreihe (cf. Tabelle 3), in der wir die Person C bei gemischter Kost am 2. und 5. Tage je 3 g Phenylcinchoninsäure nehmen ließen, zeigt, daß die Harnsäureausscheidung, die an diesen Tagen 56,7 bzw. 45,3 % mehr als am 1. Versuchstage betrug, beidemal am Tage nach der Darreichung schon wieder abgenommen hatte und sogar um 8,7 bzw. 13,4 % geringer war als am 1. Versuchstage. Es ergab sich bei dieser Versuchsreihe noch weiter die auffallende Tatsache, daß die Phenylcinchoninsäure auch noch am 2. und 3. Tage nach der Darreichung die Harnsäureausscheidung zu beeinflussen vermag. Es fand sich nämlich am 4. Versuchstage eine Verminderung der Harnsäure (im Vergleich zum 1. Tage) um 46,0, am 7. um 50,4 % und am 8. sogar um 65,5 %. Sehr beachtenswert ist weiter, daß trotzdem die Harnsäuremenge am 4. Tage fast um die Hälfte vermindert war, die wiederholte Verabreichung von 3 g Phenylcinchoninsäure, ihre Menge wieder so erheblich zu steigern vermochte, daß sie am 5. Tage um 168,8 % größer als am Tage vorher war.

Tabelle 3.

Versuchstag	Phenylcinchoninsäure in g	Harnmenge	Spez. Gewicht	Reaktion	Ür-Menge	Vermehrung bzw. Verminderung der Ür im Vergleich zum 1. Versuchstage in %
1		1620	1019	schwach alkal.	0,6529	
2	6 × 0,5 g	1200	1015	sauer	1,0236	+ 56,7
3		1800	1010	sauer	0,5958	— 8,7
4		840	1024	schwach alkal.	0,3529	— 46,0
5	6 × 0,5 g	825	1020	amphoter	0,9488	+ 45,3
6		1070	1022	amphoter	0,5640	— 13,4
7		1050	1022	sauer	0,3234	— 50,4
8		1125	1015	sauer	0,2250	— 65,5

Es schien uns noch von Interesse zu ermitteln, in welcher Weise die an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzte Darreichung der Phenylcinchoninsäure auf die Harnsäureausschei-

dung einwirkt. Wir haben deshalb in längeren Versuchsreihen bei den Personen A. und B. nach dieser Richtung hin einige Untersuchungen angestellt. Außer der Harnsäure wurde auch der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Die Versuchspersonen erhielten eine gemischte Kost, die jedoch keine konstante war.

Die gewonnenen Ergebnisse sind in den Tabellen 4 und 5 wiedergegeben.

Der Versuch bei Person A. (Tabelle 4) bestätigt zunächst die bei der Versuchsperson C. (Tabelle 3) gemachte Beobachtung, daß am Tage der Einnahme von 3 g Phenylcinchoninsäure die ausgeschiedene Harnsäuremenge sehr beträchtlich (um 112,8 %) zunimmt, am Tage darauf schon 8,9 % unter den normalerweise im Mittel ausgeschiedenen Wert herabgesunken ist, am 2. Tage nach der Darreichung noch geringer geworden ist, so daß sie 45,3 % unter dem Normalwert betrug. Am 3. Tage hat die Harnsäuremenge zwar wieder zugenommen, doch bleibt sie immer noch um 18,6 % hinter dem normalen Wert zurück.

Weiter fand sich bei beiden Versuchspersonen, als wir ihnen die Phenylcinchoninsäure an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verabreichten, stets die gleiche Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. Es trat bei Tagesdosen von 3 g am 1. Tage eine sehr beträchtliche Steigerung der 24stündigen Harnsäuremenge um 128,1 bzw. 204,6 % über den mittleren Normalwert ein, am 2. Tage jedoch war, trotzdem die gleichen Tagesgaben der Säure genommen wurden, die Harnsäureausscheidung geringer geworden, und zwar war die Abnahme bei beiden Personen nahezu gleich, sie betrug bei A. 45,1, bei B. 45,6 % der Harnsäuremenge des 1. Tages. Am 3. Tage blieb nach einer Tagesgabe von 3 g die ausgeschiedene Harnsäuremenge gleich groß, wie tags zuvor. Bei beiden Versuchspersonen war jedoch auch am 2. und 3. Tage die Harnsäure im Verhältnis zu dem normalen Mittelwert vermehrt, in welchem Verhältnis, darüber geben die Tabellen Auskunft.

Erst nach dem Aussetzen der Phenylcinchoninsäure sinkt die Harnsäure sogleich und sehr beträchtlich, im Vergleich zum vorgehenden Tage bei A. um 59, bei B. um 79,3 % und steigt dann allmählich wieder zu dem normalen mittleren Wert an, der am 3. Tage nach dem Aussetzen des Mittels bei B., dagegen noch nicht bei A. erreicht ist.

Ganz in der gleichen Weise wirkten an mehreren Tagen verabreichte kleinere (0,5 g) sowohl wie größere (4 bzw. 5 g) Dosen auf die Ausscheidung der Harnsäure ein.

Tabelle 4. (Versuchsperson A.)

Versuchstag	Phenylcinchoninsäure	Harnmenge	Spez. Gewicht	Reaktion	Gesamt-N	Ūr	Vermehrung bzw. Verminderung der Ūr im Vergleich zum mittleren Normalwert in %
1		690	1023	sauer	9,20	0,4036	
2		710	1025	„	9,92	0,5254	
3		935	1025	„	12,16	0,5460	
4		1225	1020	„	10,04	0,4165	
5		820	1027	„	14,12	0,5416	
6		930	1022	„	13,22	0,6678	
7		1390	1020	„	15,26	0,7676	
8		1100	1023	„	11,33	0,5324	
						0,5301 (Mittel)	
9	3 g: (8 h, 10 h morg., 12 h, 4 h, 6 h nachm., 8 h abends je 0,5 g)	1265	1018	„	10,30	1,1704	+ 112,8
10		1485	1017	„	11,04	0,5012	— 8,9
11		880	1027	„	9,66	0,3009	— 45,3
12		995	1027	„	12,85	0,4477	— 18,6
15	3 g: (8 h, 11 h morg., 1 h, 3 h nachmitt. je 0,5, 8 h abends 1 g)	865	1018	„	10,03	1,2552	+ 128,1
16	3 g: (8 h morg., 3 h nachm. je 0,5 g, 2 h mitt., 7 h abends je 1,0 g)	1225	1018	„	14,54	0,6887	+ 25,1
17	3 g: (11 h morg., 8 h abends je 1 g 1 h mitt., 4 h nachm. je 0,5 g)	810	1027	„	11,35	0,6456	+ 17,4
18		1184	1027	„	13,92	0,2646	— 51,9
19		1010	1024	„	13,85	0,3353	— 39,04
20		1220	1025	„	15,81	0,4209	— 23,4
23	4 × 1,0	950	1020	„	13,51	1,4568	+ 164,8
24	4 × 1,0	1250	1019	„	13,79	0,9560	+ 73,8
25	5 × 1,0	880	1028	„	12,26	0,8544	+ 55,3
26		1170	1027	„	15,75	0,4776	— 13,2
27		1200	1026	„	15,01	0,4590	— 16,5
28		910	1028	„	14,78	0,5232	
29		1040	1026	„	15,86	0,5136	

Tabelle 5. (Versuchsperson B.)

Versuchstag	Phenylcinchoninsäure	Harnmenge	Spez. Gewicht	Reaktion	Ges.-N	$\bar{U}r$	Vermehrung bzw. Verminderung der Ur im Vergleich zum mittleren Normalwert in %		Harnmenge	Spez. Gewicht	$\bar{U}r$
1		1960	1010	sauer	9,76	0,3890					
2		560	1027	„	8,42	0,3904					
3		1230	1017	„	9,53	0,4800					
4		995	1021	„	7,90	0,4344					
5		1010	1020	„	7,95	0,4104					
6		900	1021	„	8,40	0,2964					
7		1445	1016	„	8,03	0,2688					
						0,3813 (Mittel)					
8	6 × 0,5 g	1150	1018	„	10,42	1,1616	+ 204,6				
9	6 × 0,5 g	1140	1018	„	8,28	0,6312	+ 65,5				
10	6 × 0,5 g	940	1025	„	11,86	0,6732	+ 76,5				
11		1510	1017	„		0,1392	− 63,5				
12		1050	1017	schwach alkal.	7,24	0,3120	− 18,1				
13		1400	1016	sauer	7,95	0,3952	+ 3,6				
14	4 × 1 g	1350	1015	„	8,98	0,8160	+ 114				
15	5 × 1 g	735	1028	„	8,63	0,7453	+ 95,4				
16		1525	1027	„	8,26	0,3965	+ 3,9				
17		1320	1016	„	6,09	0,1632	− 57,2				
18		1435	1017	„	8,98	0,2008	− 21,1				
26		1020	1019	„	8,15	0,3288	− 13,7				
27	8h morg. 0,5	1740	1011	„	7,22	0,7440	+ 95,1				
28	„ 0,5	1085	1020	„		0,4785					
29	„ 0,5	940	1022	„	8,42	0,4372					
30	„ 0,5	1560	1017	„	7,81	0,4853	+ 20,7 (Mittel)	8h morg. bis 4h nachm.	340	1022	0,2828
								4h nachm. bis 8h morg.	1220	1013	0,2025
31	„ 0,5	1505	1018	„	6,97	0,4403		8—4	425	1022	0,2524
								4—8	1080	1014	0,1879
32		1170	1018	„	8,51	0,2434	− 36,1				
33		970	1020	„	8,41	0,3189	− 16,3	8—4	260	1024	0,1066
								4—8	710	1016	0,2123

Die bisherigen Versuche haben wir bei Personen angestellt, die gemischte Diät erhielten, und infolgedessen täglich wechselnde Mengen von Purinbasen mit der Nahrung einführten. Wenn auch die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung, die wir nach Darreichung der Phenylcinchoninsäure beobachteten, bei unseren 3 Versuchspersonen, so oft wir bei ihnen die Versuche anstellten, konstant und so prompt und gleichartig war, daß sie nur als Wirkung der Säure gedeutet werden konnte, so hielten wir es doch für notwendig, den Einwand, daß auch die wechselnde Purinbasenzufuhr, auf die Ergebnisse unserer Versuche in etwas eingewirkt habe, auszuschalten. Wir haben deshalb zunächst bei Person A. einen Versuch mit der Phenylcinchoninsäure bei einer aus wechselnden Mengen von Milch, Eiern, Reis, Weißbrot, Käse und Butter bestehenden Kost, die also fast purinfrei war, wiederholt. Wir bemerken, daß dieser Versuch erst begonnen wurde, nachdem die Person, die stets die gleiche Tätigkeit hatte, einige Tage die Diät erhalten hatte, so daß die an den beiden ersten Versuchstagen bestimmten Harnsäuremengen sicher endogener Natur waren. Bei diesem Versuche wurden auch die roten und weißen Blutkörperchen gezählt, und zwar, um eine Verdauungsleukocytose auszuschließen, vor den größeren Mahlzeiten um 1 und 6 Uhr nachmittags. Die Resultate sind in Tabelle 6 verzeichnet.

Danach zeigt sich eine vollkommene Übereinstimmung mit den Resultaten, die wir bei der gleichen Versuchsperson erhielten, als wir ihr bei purinhaltiger Kost mehrmals je 3 g Phenylcinchoninsäure pro die verabreichten (cf. Tab. 4) insofern, als die Schwankungen der ausgeschiedenen Harnsäuremengen nicht nur gleichartig waren, sondern auch fast die gleichen Prozentverhältnisse aufwiesen. Wir fanden hier wie dort nach der ersten Tagesdosis ein beträchtliches Ansteigen der Harnsäureausscheidung (hier um 114,9 %), am nächsten Tage nach der gleichen Dosis ein Absinken um 46,9 % (die Harnsäuremenge war an diesem Tage noch größer als die normale), dann nach dem Aussetzen der Säure weitere Verminderung um 41,5 %, so daß die Harnsäuremenge 33.4 % unter der Norm betrug, am nächsten Tage ungefähr die gleiche Menge, tags darauf Ansteigen zum normalen Wert.

Dieser Versuch ergab also die interessante Tatsache, daß auch bei purinfreier Diät durch Verabreichung der Phenylcinchoninsäure die Harnsäureausscheidung in der gleichen Weise wie bei purinhaltiger Kost beeinflußt wird, und man wird nach dem Ergebnis dieses Versuches annehmen müssen, daß die Harnsäurevermehrung

Tabelle 6.

Versuchstag	Verabreichtes Mittel	Harnmenge	Spez. Gewicht	Reaktion	Ges.-N	Ür	Vermehrung bzw. Verminderung der Ür im Vergleich zum mittleren Normalwert in %	Blutkörperchen in 1 cmm Blut rote	Blutkörperchen in 1 cmm Blut weiße	Verhältnis der weißen zu d. roten Blutkörperchen
1		1000	1015	sauer	11,30	0,4300		11h vorm.	6880	
								6h nachm.	5600	
2		1050	1026	„	13,83	0,5008		11h vorm. 5268800	6560	1 : 803
						0,4654 (Mittel)		6h nachm. 5812000	7496	1 : 775
3	3 × 1 g Phenylcinchoninsäure	1000	1028	„	16,28	1,0000	+ 114,9	11h vorm. 5412000	4468	1 : 1211
								6h nachm. 5493600	5936	1 : 927
4	3 × 1 g Phenylcinchoninsäure	1010	1026	„	12,73	0,5304	+ 13,9	11h vorm. 5774000	4375	1 : 1319
								6h nachm. 5049600	7624	1 : 662
5		1240	1026	„	11,69	0,3100	− 33,4	11h vorm. 5749600	5781	1 : 994
6		1000	1025	„	13,61	0,3210	− 31,0	11h vorm. 5482400	7184	1 : 763
								6h nachm. 5956000	4687	1 : 1270
7		1175	1026	„		0,4848				
8	3 × 1 g Natr. salicylic.	1045	1027	„	17,12	0,5225	+ 12,3	11h vorm. 5600000	5625	1 : 995
								6h nachm. 4904000	10312	1 : 475
9	3 × 1 g Natr. salicylic.	1175	1026	„	14,81	0,4488		11h vorm. 5018400	8125	1 : 618
								6h nachm. 4305600	8125	1 : 530
10		1325	1023	„	14,58	0,4637				

bei purinhaltiger Nahrung lediglich durch die unter der Wirkung der Phenylcinchoninsäure gesteigerte Ausscheidung der endogenen Harnsäure bedingt ist.

Bei einem 2. Versuch, dessen Ergebnis in Tabelle 7 mitgeteilt ist, und bei dem die Versuchsperson gleichfalls eine aus Milch, Eiern, Reis, Käse, Weißbrot, Butter und Apfelsinen bestehende, jedoch täglich konstante Diät erhielt, fand sich nach Darreichung von täglichen Gaben von 3 g Phenylcinchoninsäure derselbe Verlauf der Harnsäureausscheidung wie beim ersten Versuche, nur war am ersten Phenylcinchoninsäuretage die Harnsäure nur um 73,8 % vermehrt. Bei diesem Versuche wurde auch der Purinbasenstickstoff nach Krüger-Schmidt und die Phosphorsäure mit Uranlösung quantitativ bestimmt. Auch bei diesem Versuche wurde die purinfreie Kost mehrere Tage vor den ersten quantitativen Bestimmungen gegeben.

Tabelle 7.

Versuchstag	Verabreichtes Mittel	Harnmenge	Spez Gew.	Reaktion	Ges.-N	$\bar{U}r$	Vermehrung bzw. Verminderung der $\bar{U}r$ im Vergleich zum mittleren Normalwert in %	Basen-N	Verhältnis vom Basen-N zum $\bar{U}r$-N	P_2O_5
1		740	1030	sauer	13,25	0,3942		0,0146	1 : 9	3,68
2		1460	1018	„		0,3773		0,0161	1 : 7,8	3,8
						0,3857 (Mittel)				
3	3 × 1 g Phenylcinchoninsäure	770	1030	„	11,5	0,6705	+ 73,8	0,0149	1 : 15	3,76
4	3 × 1 g Phenylcinchoninsäure	1530	1018	„	12,13	0,4380	+ 13,6	0,0146	1 : 10	3,52
5		890	1029	„	11,17	0,2965	— 23,1	0,0149	1 : 6,6	3,68
6		1135	1023	„	12,8	0,3638		0,0177	1 : 6.8	3,44

Bei beiden Versuchen trat auch am ersten Tage der Phenylcinchoninsäuredarreichung ein durch Urate getrübter Harn auf.

Wir wollten noch darauf hinweisen, daß bei dem ersten Versuch mit purinfreier Diät die erste Tagesgabe von 3 g Natrium salicylicum die Harnsäuremenge nur um 12,2 % (im Verhältnis zum mittleren Normalwert) steigerte und sie am nächsten Tage nach der zweiten Tagesdosis von 3 g schon etwas unter die Norm gesunken war.

Bemerkenswert ist ferner, daß wir bei diesem Versuch nach Gebrauch der Phenylcinchoninsäure keine Leukocytose fanden,

während sie am ersten Tage der Darreichung des Natrium salicylicum beobachtet wurde.

Außer der Phenylcinchoninsäure haben wir noch eine Reihe anderer Phenylderivate der Chinolincarbonsäuren und auch einige Chinolincarbonsäuren selbst bezüglich ihrer Wirkung auf die Harnsäureausscheidung beim Menschen untersucht. Alle diese Verbindungen wurden in den angewandten Dosen gut vertragen, und der Harn der Versuchspersonen blieb stets frei von Eiweiß und Zucker. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8.

	pro die in g	24stündige Ür-Menge vor der Darreichung	24stündige Ür-Menge nach der Darreichung	Urate im frisch gelassenen Harn
Chinolin 4-carbonsäure (Cinchoninsäure)	1,15	0,7740	0,6366	keine
Chinolin 2.4-dicarbonsäure	3	0,5066	0,4652	„
2-Methylchinolin3-carbonsäure (Chinaldincarbonsäure)	3	0,6529	0,4207	„
2-Methylchinolin 4-carbonsäure (Aniluvitoninsäure)	2	0,5722	0,6600	„
do.	3	0,6484	0,6746	„
2-Methylchinolin 3.4-dicarbonsäure (Chinaldindicarbonsäure)	2	0,7685	0,6418	„
2.3-Dimethylchinolin 4-carbonsäure	1,3	0,5501	0,5245	„
2.3-Dimethylchinolin 3.4-dicarbonsäure	1	0,5501	0,4395	„
do.	0,9	0,5501	0,6426	„
2-Phenylchinolin 3.4-dicarbonsäure	1,4	0,5501	0,9202	„
do.	2	0,5434	0,9477	„
2-Phenylchinolin 4.8-dicarbonsäure	1,5	0,3373	0,9303	„
2-Phenyl 3-oxychinolin 4-carbonsäure	0,5	0,5501	0,8000	vorhanden
2-Phenyl 6-oxychinolin 4.8-dicarbonsäure	0,5	0,5501	0,5233	keine
2-Phenyl 6-methylchinolin 4-carbonsäure	2,5	0,6657	1,0138	„
2-Phenyl 6-methoxychinolin 4-carbonsäure (Phenylcininsäure)	1,7	0,5800	0,5414	„
2-Oxyphenylchinolin 4-carbonsäure	0,7	0,5501	0,8461	„
2-Dioxyphenylchinolin 4-carbonsäure	1,4	0,5501	0,5902	„
2.3-Diphenylchinolin 4-carbonsäure	3	0,6688	1,3540	„

Es erhöhen also sämtliche von uns untersuchten Chinolincarbonsäuren die 24stündige Harnsäuremenge nicht. Dagegen trat eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei Verabreichung derjenigen Chinolincarbonsäuren ein, die einen Phenylrest enthielten, allerdings nicht bei sämtlichen von uns geprüften. Es kann also trotz des Vorhandenseins eines Phenylrestes die Steigerung der Harnsäureausscheidung ausbleiben.

Wir möchten noch hervorheben, daß nach Darreichung der 2-Phenyl6-methylchinolin 4-carbonsäure eine Zunahme der 24stündigen

Harnsäuremenge auftritt, während die 2-Phenyl 6-Methoxychinolin 4-carbonsäure diese Wirkung nicht zeigt. Bemerkenswert ist, daß nur noch die 2-Phenyl 3-oxychinolin 4-carbonsäure die Eigenschaft der Phenylcinchoninsäure hat, am ersten Tage der Darreichung die Entleerung eines durch Urate getrübten Harnes herbeizuführen. Selbst die 2·3-Diphenylchinolin 4-carbonsäure, bei der wir die beträchtlichste Vermehrung der Harnsäure fanden, hatte diese Wirkung nicht.

Die Phenylcinchoninsäure zeigt in ihrer Wirkung auf die Harnsäureausscheidung ein analoges Verhalten, wie die Salizylpräparate, insbesondere wie das Natrium salicylicum. Bekanntlich führt der Gebrauch genügend großer Tagesdosen (3—6 g) dieses Natriumsalzes beim Menschen auch zu einer mehr oder weniger großen Vermehrung der Harnsäureausscheidung, die meist an dem Tage der Darreichung einzutreten und, wenn die Gaben nicht wiederholt werden, am nächsten Tage nicht mehr vorhanden zu sein pflegt. Bei fortgesetzter Medikation bleibt gewöhnlich die Vermehrung bestehen und erst nach dem Aussetzen des Mittels sinken die 24stündigen Harnsäuremengen ab, zuweilen auch unter den Normalwert.

In der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure und des Natrium salicylicum sind aber doch wesentliche Verschiedenheiten vorhanden, auf die wir kurz hinweisen wollen.

Nach Gebrauch des Natrium salicylicum tritt, wie besonders neuere Untersuchungen von Fauvel[1]) gezeigt haben, eine Steigerung der Harnsäureausscheidung nur ein, wenn größere Tagesdosen (3 g und darüber) verabreicht werden. Tagesgaben unter 2 g führen nach Fauvel sogar eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge herbei. Im Gegensatz dazu vermehrt, wie der Versuch B 1 in Tabelle 1 zeigt, schon eine so kleine Tagesdosis wie 0,5 g (am Morgen gereicht) die 24stündige Harnsäuremenge sehr beträchtlich und zwar im Vergleich zu der des Tages vorher um 126,3 %. Sogar eine Dosis von 0,25 g, die am Morgen des Versuchstages gegeben wurde, vermag, wie der Versuch 5 in Tabelle 9 und der Versuch 2 der Tabelle 10 zeigen, schon eine starke Zunahme der Harnsäure herbeizuführen. Allerdings kommt das nicht durch die Werte der in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnsäure zum Ausdruck, denn diese sind im Vergleich zum Tage vorher nur

1) Fauvel, Pierre, Mode d'action du salicylate de soude sur l'excretion urique. Comptes rendus de l'academie des sciences 1907. Tome CXLIV p. 932.

Tabelle 9.

Versuchstag	Phenyl-cinchoninsäure in g	Harnmenge von Uhr	Harnmenge in ccm	Spez. Gewicht	Reaktion	Ür in 8 bzw. 16 Stund.	Ür in der Stunde	Vermehrung bzw. Verminderung der Ür im Vergleich zum mittleren Normalwert in %	Ür in 24 Stund.	Vermehrung bzw. Verminderung der Ür im Vergleich zum 24stünd. Mittelwert in %	Mittel der Ür-Menge
1		6h morg. bis 2h nachm.	295	1016	sauer	0,1062	0,0132		—		in 8 St. (6—2h) 0,1067
2		6h morg. bis 2h nachm.	340	1020	„	0,1246	0,0155				
		2h nachm. bis 6h morg.	795	1016	„	0,2344	0,0146		0,3590		
3		6h morg. bis 2h nachm.	490	1019	„	0,0951	0,0119				in 16 St. (2—6h) 0,2544
		2h nachm. bis 6h morg.	1090	1015	„	0,2203	0,0138		0,3154		
4		6h morg. bis 2h nachm.	390	1020	„	0,1010	0,0126				in 24 St. 0,3613
		2h nachm. bis 6h morg.	1275	1015	„	0,3087	0,0192		0,4097		
5	0,25 6h morg.	6h morg. bis 2h nachm.	310	1020	„	0,1730	0,0216	+ 62,1			
		2h nachm. bis 6h morg.	840	1015	„	0,2353	0,0147	— 7,5	0,4083	+ 13	
6	0,25 6h morg.	6h morg. bis 2h nachm.	325	1025	„	0,1636	0,0204	+ 53,3			
		2h nachm. bis 6h morg.	1027	1014	„	0,2498	0,0156	— 1,8	0,4134	+ 14,4	
7		6h morg. bis 2h nachm.	285	1022	„	0,0828	0,0103	— 22,4			
		2h nachm. bis 6h morg.	800	1019	„	0,1868	0,0116	— 26,5	0,2696	— 25,4	
8		6h morg. bis 2h nachm.	215	1027	„	0,1198	0,0149	+ 12,2			
		2h nachm. bis 6h morg.	575	1020	„	0,1646	0,0102	— 35,5	0,2844	— 21,3	
9	0,25 6h morg. 2h nachm. 10h ab.	6h morg. bis 2h nachm.	250	1028	„	0,2268	0,0283	+ 112,5			
		2h nachm. bis 6h morg.	805	1014	„	0,2543	0,0159	0	0,4811	+ 33,2	
10	desgl.	6h morg. bis 2h nachm.	270	1021	„	0,1756	0,0219	+ 64,6			
		2h nachm. bis 6h morg.	1385	1010	„	0,2482	0,0155	— 2,4	0,4238	+ 17,3	
11	desgl.	6h morg. bis 2h nachm.	225	1022	„	0,1137	0,0142	+ 6,5			
		2h nachm. bis 6h morg.	1140	1014	alkal.	0,2352	0,0147	— 7,5	0,3489	— 3,4	
12		6h morg. bis 2h nachm.	305	1020	sauer	0,0740	0,0092	— 30,6			
		2h nachm. bis 6h morg.	1140	1012	„	0,2166	0,0135	— 14,7	0,2906	— 19,05	
13		6h morg. bis 2h nachm.	325	1021	„	0,1068	0,0133	0			
		2h nachm. bis 6h morg.	835	1019	„	0,1758	0,0109	— 30,8	0,2826	— 21,7	
14		6h morg. bis 2h nachm.	250	1023	„	0,0521	0,0065	— 51,1			
		2h nachm. bis 6h morg.	1035	1016	„	0,2441	0,0152	— 3,9	0,2962	— 18,0	

Tabelle 10.

Versuchstag	Phenylcinchoninsäure in g	Harnmenge von Uhr	Harnmenge in ccm	Spez. Gewicht	Reaktion	Ür in 8 bzw. 16 Std.	Ür in der Stunde	Vermehrung bzw. Verminderung d. Ür im Vergleich zum Vortage	Ür in 24 Std.	Vermehrung bzw. Verminderung der Ür (24 stünd. Menge) im Vergleich zum Vortage
1		8h—4h morg. nachm.	390	1027	sauer	0,1862	0,0232		0,5440	
		4h—8h nachm. morg.	685	1027	„	0,3578	0,0223			
2	0,25 8h morg.	8h—4h morg. nachm.	330	1024	„	0,3876	0,0484	+ 108,6	0,6412	+ 17,8
		4h—8h nachm. morg.	960	1021	„	0,2536	0,0158	— 29,1		
3		8h—4h morg. nachm.	625	1017	„	0,1882	0,0235		0,5268	
		4h—8h nachm. morg.	690	1025	„	0,3386	0,0211			
4		8h—4h morg. nachm.	400	1025	„	0,2123	0,0265		0,5680	
		4h—8h nachm. morg.	1125	1016	„	0,3457	0,0216			
6		8h—4h morg. nachm.	340	1026	„	0,2185	0,0273		0,4975	
		4h—8h nachm. morg.	650	1025	„	0,2790	0,0174			
7	1 g 8h morg.	8h—4h morg. nachm.	340	1028	„	0,5386	0,0673	+ 146,5	0,9603	+ 93,02
		4h—8h nachm. morg.	750	1026	„	0,4217	0,0263	+ 51,1		
8		8h—4h morg. nachm.	360	1025	„	0,1250	0,0156		0,4219	
		4h—8h nachm. morg.	750	1022	„	0,2969	0,0185			
9		8h—4h morg. nachm.	345	1026	„	0,1816	0,0227		0,4806	
		4h—8h nachm. morg.	555	1026	„	0,2990	0,0187			

um 13 bzw. 17,8 vermehrt. Es zeigt sich vielmehr nur in den ersten 8 Versuchsstunden eine beträchtliche Steigerung der Harnsäure (um 62,1 bzw. 108,6 %), während in den letzten 16 Stunden der Versuchstage schon 23,7 bzw. 29,1 % weniger Harnsäure als in der entsprechenden Zeit der Vortage ausgeschieden sind. Auf diese Weise erklärt sich die nur geringe Vermehrung der 24 stündigen Harnsäuremenge. Bei Versuch 2 der Tabelle 10 waren in den ersten 8 Stunden des Nachtages wieder dieselbe Menge Harnsäure entleert, wie in der gleichen Periode des Vortages. Bei einmaliger Darreichung so kleiner Dosen von Phenylcinchoninsäure wie 0,25 g gestaltet sich also der Verlauf der Harnsäureausscheidung innerhalb von 24 Stunden in derselben Weise wie bei größeren, in

mehreren Einzelgaben genommenen Tagesdosen während mehrerer Tage (cf. z. B. Tabelle 4).

Der Einfluß auf die Harnsäurevermehrung ist ferner bei der Phenylcinchoninsäure weit intensiver als beim salicylsauren Natrium. Größere Tagesdosen von 3—6 g Natrium salicylicum bewirken eine Zunahme der 24 stündigen Harnsäuremenge, die nur selten viel über 50 % beträgt, eine Steigerung über 100 % gehört zu den Ausnahmen. Bei der Phenylcinchoninsäure ist dagegen eine Vermehrung über 100 % die Regel, sie schwankte meist zwischen 100 und 170 %, einmal betrug sie sogar 332,1 %. Wie schon oben angedeutet wurde, ist die Zunahme der Harnsäure nicht von der Größe der verabreichten Tagesdosis abhängig, denn wie die Tabelle 1 zeigt, vermag eine Tagesdosis von 0,5 g die Harnsäureausscheidung in demselben Verhältnis zu steigern, wie 6 an einem Tage gereichte Dosen von 0,5 g.

Weiter ist die Phenylcinchoninsäure auch durch ihre prompte Wirkung ausgezeichnet. Daß diese schon in den ersten 8 Stunden nach der Darreichung des Mittels eintritt, beweisen die Versuche 5 und 9 der Tabelle 9, und 2 und 7 der Tabelle 10; aus drei von diesen Versuchen geht außerdem hervor, daß schon so kleine Dosen wie 0,25 g Phenylcinchoninsäure in dieser Zeit eine sehr beträchtliche Zunahme der Harnsäure bewirken können. Übrigens muß die vermehrte Harnsäureausscheidung schon in der ersten Versuchsstunde vorhanden sein, wenigstens spricht dafür die Beobachtung, deren wir oben bereits Erwähnung getan haben, daß eine Versuchsperson, die nüchtern 0,25 g der Säure in etwas alkalischem Wasser einnahm, schon nach 45 Minuten einen durch Urate getrübten Harn entleerte.

Durch dieses Auftreten von kugelförmigen Uraten nach Gebrauch von Phenylcinchoninsäure unterscheidet sich weiterhin diese Säure wesentlich von dem Natrium salicylicum, das selbst in sehr großen Tagesgaben verabreicht werden kann, ohne daß dieses Symptom in Erscheinung tritt. Diese Uraturie ist jedenfalls eine Folge der gesteigerten Harnsäureausscheidung, jedoch kann die Vermehrung der Harnsäure unseres Erachtens nicht ihre einzige Ursache sein. Denn wir haben die Beobachtung gemacht, daß die Versuchsperson A. (cf. Tabelle I) nach Tagesgaben von 2—4 g Phenylcinchoninsäure bei einer 24 stündigen Harnsäureausscheidung von 1,000, 1,118 und 1,1704 g eine große Anzahl Harnportionen urathaltig entleerte, während sie bei fast ausschließlicher Fleischkost nahezu die gleichen Mengen Harnsäure ausschied, und zwar

1,0060, 1,1077 und 1,1534 g, sich aber in keiner einzigen Harnportion bei der Entleerung Urate fanden. Andererseits sind wiederholt weit größere Mengen Harnsäure als bei unseren Phenylcinchoninsäureversuchen in der 24stündigen Urinmenge nachgewiesen worden, so nach Darreichung größerer Mengen von Thymus von Weintraud[1]) 2,5 g, bei der Leukämie von Ebstein[2]) 5,1 g, von Sticker[3]) 5,25 g, von Magnus-Levy[4]) 8,72 g, ohne daß das so augenfällige Symptom der Uraturie von diesen Autoren beschrieben ist.

Die nach Darreichung von Phenylcinchoninsäure in den Harnorganen auftretende Ausscheidung von kugelförmigen Uraten fassen wir als einen der Konkrementbildung analogen Vorgang auf, um so mehr, als, wie bereits oben (S. 334) erwähnt ist, nach Lösung dieser Gebilde in Formalin ein ihrer Form und Größe entsprechendes Gerüst zurückbleibt.

Die Entleerung von Uraten mit dem Harn hört, worauf wir schon oben hinwiesen, gewöhnlich, auch wenn die Phenylcinchoninsäure tagsüber gereicht wird, nach den ersten 8 Versuchsstunden auf. Es ist das um so auffälliger, als, wie der in Tabelle 2 mitgeteilte Versuch zeigt, der Harnsäuregehalt des Urins in der 2. und 3. 8stündigen Versuchsperiode noch sehr reichlich, in der 3. sogar, in Prozent berechnet, noch größer als in der ersten ist. Vom 2. Versuchstage an wurde auch bei fortgesetzter Darreichung größerer Tagesdosen die Uraturie nicht mehr beobachtet. Möglicherweise trägt dazu auch die im Verhältnis zum 1. Versuchstage verminderte Harnsäureausscheidung bei.

Endlich zeigt die Phenylcinchoninsäure noch einen wesentlichen Unterschied gegenüber dem salicylsauren Natrium. Bekanntlich findet sich nach Gebrauch größerer Dosen dieses Natriumsalzes eine mehr oder minder reichliche Vermehrung der Leukocyten, auf deren Zerfall die gleichzeitig vorhandene Steigerung der Harnsäureausscheidung von einer Reihe von Forschern zurückgeführt wird. Auch wir haben in dem in der Tabelle 6 mitgeteilten Versuche mit purinfreier Kost nach einer Tagesdosis von 3 g eine

1) Weintraud, W., Über den Einfluß des Nucleins der Nahrung auf die Harnsäureausscheidung. Berl. klin. Wochenschr. 1895 Nr. 19.

2) Ebstein, W., Das Regimen bei der Gicht. Wiesbaden 1885 p. 77.

3) Sticker, G., Zur Pathologie und Therapie der Leukämie. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 14 p. 96.

4) Magnus-Levy, A., Über den Stoffwechsel bei akuter und chronischer Leukämie. Virchow's Archiv Bd. 152 p. 108.

nicht unbeträchtliche Zunahme der Leukocyten, dabei aber nur eine geringe Steigerung der Harnsäureausscheidung beobachtet. Dagegen haben wir nach Verabreichung der gleichen Tagesgabe Phenylcinchoninsäure eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen vermißt, obwohl die Harnsäuremenge bei purinfreier Kost um 114,9 % zugenommen hatte.

Im Gegensatz zu der sehr beträchtlichen Vermehrung der Harnsäure, die wir stets nach Darreichung der Phenylcinchoninsäure beim Menschen beobachteten, fanden wir in der einen Versuchsreihe (Tabelle 7), bei der wir bei konstanter, purinfreier Diät auch den ausgeschiedenen Purinbasenstickstoff bestimmten, an den Tagen, an denen die Phenylcinchoninsäure genommen wurde, keine Änderung in seiner Ausscheidung. Ebenso zeigen die bei diesem Versuche erhaltenen Werte des Gesamtstickstoffes, wie übrigens auch die bei nicht konstanter Diät ermittelten, daß diese Säure auch die Ausscheidung des Gesamtstickstoffes nicht in der Weise beeinflußt, wie die der Harnsäure.

Die Phenylcinchoninsäure wirkt also beim Menschen in spezifischer Weise lediglich stark vermehrend auf die Elimination der Harnsäure ein.

Bemerkenswert ist ferner bei dem Versuch in Tabelle 7, daß die Phosphorsäureausscheidung auch an dem ersten Phenylcinchoninsäuretage trotz der auf einen gesteigerten Nucleinzerfall deutenden Vermehrung der Harnsäure unverändert blieb. Offenbar ist die sich bildende Phosphorsäuremenge im Körper retiniert worden.

Wir möchten noch an dieser Stelle über einen Stoffwechselversuch bei einem 150 kg schweren Schwein berichten, das vom 2. Versuchstage an mit Kleie gefüttert wurde und am 3. und 6. auf einmal morgens je 5 g Phenylcinchoninsäure erhielt. Die Ergebnisse, die in Tabelle 11 zusammengestellt sind, zeigen, daß auch bei ihm an den beiden Phenylcinchoninsäuretagen die Harnsäure im Vergleich zum Tage vorher vermehrt, und zwar am 1. um 43,5 %, am 2. um 101,9 % und daß an diesen Tagen auch die Purinbasenausscheidung gesteigert ist. Dagegen hatte die Darreichung der Phenylcinchoninsäure auf die Elimination des Gesamtstickstoffes keinen Einfluß (s. Tab. 11).

Wie kommt nun beim Menschen die Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach Darreichung der Phenylcinchoninsäure zustande? Daß die großen Mengen von Harnsäure, die nach Gebrauch der Phenylcinchoninsäure im Vergleich zum Vortage mit dem Harn ausgeschieden wurden, nicht ausgeschwemmt sein können, ergibt sich

schon daraus, daß bekanntlich im Körper des gesunden Menschen Harnsäure nicht retiniert ist. Außerdem sprechen auch die in den Tabellen 4 und 5 mitgeteilten Ergebnisse dagegen, denn bei diesen Versuchen übertrifft die Summe der Harnsäurewerte an den Phenylcinchoninsäuretagen und an den darauffolgenden, an denen die Harnsäure noch nicht die Norm erreicht hat, stets die Summe der den betreffenden Tagen entsprechenden Normalwerte. Dieses Plus ist nicht unbeträchtlich und kann 1 g (Tabelle 5, Versuch 8—12) ja sogar über 1,5 g (Tabelle 4, Versuch 23—28) betragen. Gerade diese Beobachtungen liefern unseres Erachtens den sicheren Beweis, daß die nach der Darreichung von Phenylcinchoninsäure gesteigerte Harnsäureausscheidung die Folge einer vermehrten Bildung ist.

Tabelle 11.

Versuchstag	Phenylcinchoninsäure in g	Harnmenge	Spez. Gewicht	Reaktion	Ges.-N	Ür	Purinbasen-N
1	—	2230	1012	alkal.	5,0	0,0591	0,0320
2	—	1150	1016	„	2,9	0,0928	0,0123
3	5	2400	1017	„	2,3	0,1332	0,0441
4	—	2170	1017	„	3,1	0,0607	0,0266
5	—	3050	1017	„	2,3	0,0614	0,0267
6	5	2425	1014	„	2,7	0,1240	0,0382

Daß der Überschuß an Harnsäure aus der verabreichten Phenylcinchoninsäure selbst entsteht, halten wir für ausgeschlossen, da dies chemisch unmöglich ist. Es wird dies übrigens auch schon dadurch widerlegt, daß bei Gebrauch gleich großer Dosen der Säure am 2. und 3. Tage die Harnsäuremengen stets beträchtlich geringer sind, als am 1. Wir sehen vielmehr diese Überproduktion an Harnsäure als eine Art von toxischer Wirkung der Phenylcinchoninsäure auf diejenigen Faktoren an, die bei der Harnsäurebildung in Betracht kommen. Daß sich dieser Einfluß ausschließlich auf die bei der Bildung der endogenen Harnsäure wirksamen erstrecken kann, lehren die Versuche der Tabelle 4 und 6, da bei derselben Versuchsperson nach purinfreier Diät die Vermehrung der Harnsäureausscheidung ebenso beträchtlich war wie bei gemischter Kost.

Ob die gesteigerte Bildung der endogenen Harnsäure durch einen vermehrten Zellzerfall, der ja trotz des Fehlens einer Leukocytose stattfinden kann, oder durch einen vermehrten Auf- und Abbau der Zellkernsubstanzen oder endlich durch eine Beschleunigung

der enzymatischen Oxydation der in den Muskeln gebildeten Purinbasen, insbesondere des Hypoxanthins (Burian[1]), wie sie Burian[2]) unter dem Einfluß der Salizylsäure in Gewebsauszügen beobachtet hat, bedingt ist, läßt sich vor der Hand nicht entscheiden. Mit der letzten Möglichkeit möchten wir, trotzdem eine Anzahl von Versuchen, die wir nach dem Vorgang von Burian mit der Phenylcinchoninsäure angestellt haben, stets ein negatives Resultat gab, doch noch rechnen, weil ja die Säure im menschlichen Organismus nicht als solche, sondern in Form ihrer Zersetzungsprodukte zur Wirkung kommen kann. Wir halten dies deshalb für wahrscheinlich, weil wir beim Menschen nach Darreichung von 9 g Phenylcinchoninsäure nur etwa 0,5 g aus dem Harn gewinnen konnten (cf. S. 335).

Übrigens könnte die Vermehrung der Harnsäure nach Phenylcinchoninsäuregebrauch auch dadurch zustande kommen, daß die Zerstörung der gebildeten Harnsäure eingeschränkt ist. Allerdings sprechen eine Reihe von Versuchen, die wir nach dieser Richtung angestellt haben, nicht dafür. Wir haben nämlich gefunden, daß in Auszügen von frischen Rindernieren, denen Phenylcinchoninsäure (in äquivalenten Mengen Natronlauge gelöst) oder größere Mengen von schwach alkalisierten Phenylcinchoninsäureharn zugefügt waren, die Zersetzung hinzugefügter Harnsäure durch das uricolytische Ferment nicht hintangehalten wird.

Es ist schon oben darauf hingewiesen, daß am 1. Tage der Darreichung einer genügend großen Tagesdosis Phenylcinchoninsäure eine sehr erhebliche Vermehrung der Harnsäure auftritt, daß die Harnsäureausscheidung bei Verabreichung gleicher bzw. etwas größerer Tagesdosen am 2. und 3. Tage noch den normalen Wert übersteigt, aber geringer ist, als am 1. Versuchstage, und daß endlich nach dem Aussetzen des Mittels die 24stündige Harnsäuremenge unter die Norm herabzusinken pflegt, und diese erst nach mehreren Tagen erreicht wird. Die bei Verabreichung der Phenylcinchoninsäure am 2. und an den folgenden Tagen auftretende Verminderung der Harnsäurewerte erklärt sich wohl daraus, daß die Wirkung der Säure auf diejenigen Faktoren, die zu der vermehrten Harnsäureausscheidung geführt haben, schwächer geworden

1) Burian, Richard, Die Herkunft der endogenen Harnpurine beim Mensch und Säugetier. Zeitschr. für physiologische Chemie Bd. 43 p. 532.

2) Burian, Richard, Über die oxydative und die vermeintliche synthetische Bildung von Harnsäure im Rinderleberauszug. Zeitschr. f. physiologische Chemie Bd. 43 p. 497.

ist. Ein Mangel an harnsäurebildendem Material kann wohl nicht der Grund der Abnahme der Harnsäure nach dem ersten Versuchstage sein, da ja die Harnsäuremenge, solange die Phenylcinchoninsäure genommen wird, größer als normal ist. Jedenfalls wird man auch das Absinken der Harnsäurewerte unter die Norm, das nach dem Aussetzen des Mittels eintritt, nicht auf eine Erschöpfung des harnsäurebildenden Materials zurückführen können. Wir glauben das aus der in Tabelle 3 aufgeführten Versuchsreihe schließen zu müssen. Bei der betreffenden Versuchsperson, die 0,6529 g Harnsäure in 24 Stunden ausschied, stieg nach einer Tagesgabe von 3 g Phenylcinchoninsäure die Harnsäureausscheidung auf 1,0236 g, am nächsten Tage, an dem keine Phenylcinchoninsäure mehr gegeben wurde, betrug sie nur noch 0,5958 g und war am Tage darauf sogar auf 0,3259 g gesunken. Als die Versuchsperson am folgenden Tage wieder 3 g einnahm, stieg die 24stündige Harnsäuremenge auf 0,9488 g also um 168,8 % an.

Das Absinken der Harnsäure nach der infolge von Phenylcinchoninsäuregebrauch eingetretenen Vermehrung erklären wir uns in der Weise daß der menschliche Körper, nachdem er größere Mengen harnsäurebildendes Material verloren hat, mit dem noch vorhandenen spart, bis das Defizit ausgeglichen ist. Möglicherweise beruht darauf auch die Abnahme der Harnsäureausscheidung, die wir bei fortgesetzter Darreichung der Phenylcinchoninsäure schon nach der 2. Tagesdosis beobachteten.

Die in vorstehender Arbeit mitgeteilten Versuche beziehen sich, wie schon angedeutet, ausschließlich auf gesunde Menschen. Nach ihren Ergebnissen wäre es von Interesse, auch den Einfluß der Phenylcinchoninsäure bei Anomalien des Harnsäurestoffwechsels, bei der Gicht und der harnsauren Diathese zu untersuchen. Bisher konnten wir nach dieser Richtung hin keine Versuche anstellen. Auch darüber, ob die Phenylcinchoninsäure mit dem salicylsauren Natron nicht nur die Eigenschaft, die Harnsäureausscheidung zu vermehren, gemein hat, sondern auch noch in anderer Beziehung eine analoge Wirkung zeigt, und ob sie sich, wie dieses, zu therapeutischen Zwecken verwenden läßt, stehen Versuche bis jetzt noch aus.

XXII.

Quantitative Blutuntersuchungen.

Experimentelle Studien über die Blutmenge der Menschen.

Von

H. P. T. Oerum,

Kopenhagen.

(Mit 1 Abbildung.)

Wenn man die Frage nach der Blutmenge untersucht, ist die Rede von plethorischen und oligämischen Zuständen in den älteren Lehrbüchern, während man selbst in den größten Handbüchern der Gegenwart nichts, oder die Frage mit nur ganz wenigen Worten abgefertigt findet. Viele Verfasser leugnen trotz Mangels an Beweisen irgend eine Variation, während doch andere die Frage mit einer gewissen Pietät erwähnen. Ich zitiere z. B. Sahli's bekanntes Lehrbuch: Es gibt bis zur Stunde noch keine ganz zuverlässige Methode um selbst bei Tieren, geschweige beim lebendigen Menschen die Blutmenge zu bestimmen. Man schätzt dieselbe beim Menschen auf ungefähr $^1/_{13}$ des Körpergewichtes.

Obgleich es ganz wahrscheinlich ist, daß dieses Verhältnis auf pathologische Weise verändert werden kann, und der sichere Nachweis dieser Art Tatsachen klinisch von dem größten Interesse sein würde, fehlt es uns doch an aller positiven Kenntnis dazu.

Das Wort Anämie selbst bedeutet Armut an Blut, eine verminderte Blutmenge liegt aber keineswegs immer vor, wenn auch der direkte Beweis dafür nicht geführt werden kann. Dagegen findet sich konstant bei diesen Zuständen eine Blässe des Blutes, die Oligochromämie, die dem Mangel an Blutfarbstoff, Hämochrom, zuzuschreiben ist.

Selbst bei der traumatischen Anämie, wo sich anfangs eine verminderte Blutmenge findet, tritt sehr bald eine Oligochromämie auf, indem das Blutvolumen durch Aufnahme von Flüssigkeit von den Geweben schnell wieder gebildet wird.

Durch Einführung der leichten klinischen Methoden zur Bestimmung des Hämochroms ist die Diagnose der Anämie in allerhöchstem Grade erleichtert worden, und das Resultat der Behandlung läßt sich auch sehr leicht feststellen.

Die Einführung dieser Methoden in die allgemeine Praxis, wo auch leichte Fälle der Observation unterworfen werden, hat uns auch gelehrt, daß sich viele bleiche Patienten, deren Hämochrom normal oder über das normale ist, finden. Diese Patienten können nach unserer modernen Auffassung nicht unter den Begriff Anämie gerechnet werden und höchstens die Diagnose: Pseudoanämie bekommen.

Ausgezeichnete Beobachtungen über die Pseudoanämie liegen in unserer heimischen Literatur von Vermehren (1) vor. Dieser beschreibt besonders eine bestimmte Form, nämlich Pseudoanämia angiospastica und teilt 10 ausgezeichnet beobachtete Fälle mit dieser Form mit. Der Verfasser wagt nicht, zu leugnen, daß es sich möglicherweise um eine Oligämie handeln könnte, in Ermangelung von Beweisen darf er aber nicht etwas solches behaupten. Die von Vermehren erwähnten Zustände sind in rein ausgeprägten Formen eine sehr seltene Erscheinung, man muß aber auch dem Verfasser einräumen, daß diese Form mehr zu den Leiden des vasomotorischen Systems als zu denen des Blutes gerechnet werden muß. Daß die Blutmenge doch auch bei diesem Leiden Veränderungen erlitten oder möglicherweise Schwankungen während des Verlaufes erfahren hat, die doch rein sekundär sind, dürfte vielleicht ganz wahrscheinlich sein, indem während des Verlaufes der Krankheit recht bedeutende Variationen in der Diurese herrschen, einen Tag ist sie sparsam, einen anderen Tag sehr reichlich, ein Befund, den man auch bei Vermehren antrifft.

Vermehren rechnet auch andere Irrtümer in der Diagnose Anämie her, z. B. die in so vielen Geschlechtern habituelle Blässe, die Blässe bei Tuberkeln usw., meint aber auch den Fund abnorm geringer Farbkraft bei Individuen mit blühendem Aussehen und roten Lippen.

Strauß (2) hat jüngst in einem Vortrage die Bedeutung der Pseudoanämie für den praktischen Arzt hervorgehoben.

Nach diesen Erfahrungen scheint es, daß eine Änderung des Gefäßlumens eine Pseudoanämie geben kann, und man versteht, weshalb mehrere Forscher sich der Meinung anschließen, daß eine bleiche Hautfarbe nicht immer Zeichen einer Anämie ist.

Pathologische Schwankungen der Blutmenge, besonders Ver-

mehrung derselben, haben zur Zeit der humoralen Richtung der Medizin eine große Rolle gespielt. Die relative Vermehrung der Blutmenge nennt man Plethora, und man unterscheidet mehrere Formen der Plethora, z. B. Plethora vera und serosa. Bei neueren Autoren wird die Plethora oft mit der Polycythämie vermengt.

Die Lehre von der Plethora, welche den ältesten Ärzten als Dogma galt, hat mit der experimentellen Forschung einen Todesstoß bekommen. Es waren die Arbeiten der Schüler C. Ludwigs, V. Lesser (3) und Worm-Müller (4), sowie die Autorität Cohnheim's (5), auf Grund deren die Möglichkeit des Bestehens einer Plethora überhaupt geleugnet wurde. Erst in jüngster Zeit sind Kliniker und Anatomen, Oertel (6), v. Recklinghausen (7) und Bollinger (8) wieder für die alte Lehre eingetreten.

v. Lesser und Worm-Müller versuchten durch Transfusion von Blut in ein gesundes Tier eine Plethora experimentell zu schaffen und kamen zu dem Schlusse, daß diese nur für ganz kurze Zeit möglich sei, indem sich zwar das Blutgefäßsystem fürs erste den abnormen großen Inhalt anpaßte, und der Blutdruck um ein Geringes stiege, bald jedoch ein Teil des injizierten Blutes die Gefäße wieder verließe. Das Lymphsystem füllt sich mehr und die anfängliche Vermehrung des Blutes bewirkt eine Zunahme der Blutkörperchen in der Raumeinheit, also Polycythämie, welche selbst wieder innerhalb weniger Tage verschwindet. Die so experimentell erzeugte Plethora vera und Polycythämie sind also nur transitorische Erscheinungen. Die Experimente Worm-Müller's waren es vorwiegend, welche Cohnheim dazu bewogen, das Bestehen einer Plethora überhaupt zu leugnen, während sie doch nur dargetan haben, daß es unmöglich ist, eine solche auf diese Weise experimentell zu erzeugen. Auch die Versuche, eine Plethora serosa bei Tieren hervorzurufen, waren von dem gleichen negativen Erfolge begleitet. Die infundierte Flüssigkeit verläßt sehr rasch die Gefäßbahn und wird hauptsächlich wieder als Harn aus dem Körper ausgeschieden.

Die alte Lehre ist zum Teil wieder von Klinikern und Anatomen aufgenommen worden. Oertel hat gezeigt, daß Beschränkung von Flüssigkeitsaufnahme im Vereine mit methodischer Übung des Herzmuskels Kompensationsstörungen von Herzfehlern in einigen Fällen zum Schwinden bringen kann. Die Blutmenge sollte so zur Zeit der Dekompensation relativ vermehrt sein, und die Blutmenge durch die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr kleiner werden und das Herz nunmehr seinen Aufgaben besser entsprechen. Klinische

Blutuntersuchungen konnten selbstverständlich nur qualitative Veränderungen aufweisen. Die Untersuchungen von Bollinger und seinen Schülern Bergmann (9) und Heissler (10) lehrten uns nicht nur, daß die relative Blutmenge und gleichzeitig die relative Masse des Herzens bei verschiedenen Tieren und Menschen den größten Schwankungen unterliegen, sondern erbrachten auch den Nachweis, daß der Ernährungszustand des Körpers und insgesamt die größere und geringere Entwicklung der Muskulatur und des Fettpolsters auf das relative Gewicht des Herzens von erheblichem Einfluß sind. Die Blutmenge und das Gewicht des Herzmuskels stehen zu der Entwicklung der Muskulatur in direktem, zu der des Fettpolsters in indirektem Verhältnisse.

Bollinger meinte, daß auch beim Menschen große Differenzen in der Kapazität des Gefäßsystems bestünden, daß z. B. die Aorta bei verschiedenen Personen in ihrer Weite oft um das Dreifache differieren könne.

Wir könnten also bei den Menschen mit wenig Fett und starker Muskulatur, etwa Turnern und Athleten eine vermehrte Blutmenge und ein relativ großes Herz erwarten. Doch kann unmöglich diese Plethora eine pathologische Bedeutung zuerkannt werden, da diese Personen sich meist einer vollständigen Gesundheit erfreuen.

Das der Plethora entgegengesetzte Verhalten des Blutes wird als Oligämie bezeichnet.

Ob Oligämie ohne Bluteindickung auch einen chronischen Zustand bilden kann, wissen wir nicht. Stintzing und Gumprecht (11) treten für das Bestehen eines solchen bei herabgekommenen Individuen ein, deren Blutbefund trotzdem normalen Wert darbietet.

In allerletzter Zeit haben mehrere Forscher z. B. Senator, Weintraud u. a. eine Plethora vera mit Polycythaemia angenommen und es sind auch in 5 Fällen bei Sektionen bestätigt. Dies ist also eine pathologische Plethora vera.

Es war von Interesse zu wissen, ob die Blutmenge Veränderungen im Laufe des Tages erleide, oder von Jahreszeiten und anderen äußeren Einwirkungen abhängig sei.

Wir wissen in der Tat nicht wenig davon, und ich werde besonders die Aufmerksamkeit auf die Untersuchungen von Panum und Buntzen (12) lenken. Buntzen findet in den ersten Stunden nach einer reichlichen Mahlzeit eine Steigerung der relativen Anzahl der Blutkörper von 25% als Maximum. Die Vermehrung

verschwand später. Man nimmt an, daß sie auf einer Verminderung des Volumens des Blutes, durch die Ausscheidung der Verdauungsflüssigkeiten hervorgebracht, beruht. Nach der Einnahme von Wasser in reichlicher Menge findet sich in den ersten Stunden eine Abnahme der relativen Menge der Blutkörper, deren Maximum 12% war. Dieses Verhältnis schreibt man einer Vermehrung des Volumens des Blutes durch das aufgesogene Wasser zu, durch die Nierensekretion wird wieder schnell der vorige Zustand zuwege gebracht. Unter Inanition haben Panum (13) und mehrere Forscher eine Atrophie des Blutes gefunden. Die Blutmenge verändert sich in genau demselben Grade wie das Körpergewicht, weshalb die Blutmenge unverändert bleibt, Buntzen hat gefunden, daß die relative Menge der Blutkörper zunimmt, diese müssen also langsamer als Blutserum zugrunde gehen.

Mangelhafte Ernährung, also eine inkomplette Inanition gibt nach Panum, Buntzen und mehreren eine Anämie, die sich auch entwickeln wird, wenn allgemeine Nahrung nach einer kompletten Inanition zugeführt wird. In diesem Falle werden durch Blutserum erst später die roten Blutkörper wieder gebildet.

Wie bekannt gibt eisenarme Kost, z. B. Milch, längere Zeit hindurch eine ausgesprochene Anämie.

Man hat sich etwas mit dem Faktum beschäftigt, daß sich oft eine Anämie bei den sich in besonders schlechten Umständen befindlichen Menschen in den großen Städten findet und hat daraus hergeleitet, daß die mangelhafte Ernährung hier eine große Rolle spiele; andere Momente, z. B. Mangel an Licht, greifen doch sicher hier ein.

Am wichtigsten für die Beantwortung dieser Frage sind Erfahrungen von Polarexpeditionen, bei deren Teilnehmern sich eine Blässe der Haut, Polaranämie entwickelt. Blessing (14) hat auf Nansen's Framexpedition das Blut mit dem Fleischl'schen Hämometer bestimmt, er fand aber kein Sinken der Hämoglobinmenge.

Ich will an dieser Stelle nicht die Methoden der Blutmengenbestimmung diskutieren.

Ich glaube, daß man stark betonen muß, in welchem Falle die Methoden nur die zirkulierende Blutmasse und nicht die totale berücksichtigen. Jedoch dürfte diese zirkulierende Blutmenge unter physiologischen Verhältnissen der totalen Blutmenge nahe kommen oder wenigstens bei der Vergleichung verschiedener Personen klinisch ähnliche Verwertung finden können wie die totale Blutmenge.

Wenn man also solche Methoden an oder durch Versuche mit

Tieren kontrollieren wird, kommt es nicht darauf an, alles Hämoglobin aus dem Tiere auszuziehen, sondern nur die zirkuliernde Menge, was immer durch Ausspülung erreicht werden kann, während jenes sehr zweckmäßig ist, wo es gilt die gesamte Hämoglobinmenge im ganzen Körper, z. B. auch im Gerippe, zu bestimmen, wie Fr. Müller (15) es neulich gewiesen hat.

Die Valentin'sche Methode läßt sich nun auf folgende Weise modifizieren: Man spritzt langsam statt destillierten Wassers eine auf Körpertemperatur erwärmte physiologische Kochsalzlösung ein und ersetzt die Trockenstoffbestimmung durch die leichtere Hämoglobinbestimmung. Wenn man nun zugleich nur ca. $^1/_{10}$ der berechneten Blutmenge einspritzt, erhält man Werte, die annähernd absolut richtig sind.

Für die theoretische Begründung der Methode werde ich nur folgende Tatsachen erwähnen.

Cohnstein und Zuntz (16) injizierten langsam in eine Hautvene eine physiologische Kochsalzlösung um den endosmotischen Faktor zu vermeiden. Sie berechneten im voraus nach dem Gewichte die Blutmenge und die Verminderung der Blutkörper, die eine bestimmte Injektion des Kochsalzes bewirken würde. Die Berechnung entsprach dem Befunde gleich nach der Injektion. Nur in einem Falle war das Blut nach einer Stunde wieder konzentriert, in den anderen Fällen dauerte es mehrere Stunden.

Harte und Spiro (17) haben den Kaninchen im ganzen 30 ccm der Salzlösung pro kg in die Jugularis injiziert um die theoretische Wirkung verschiedener blutisotonischer Salze zu beobachten.

Die injizierten Flüssigkeitsmengen waren etwa dreimal größer als die in meinen Versuchen verwandten und doch trat nach den Kochsalzinjektionen im Gegensatz zu allen anderen Salzen nur eine verschwindend schwache Diurese auf, die Differenzen der Harnmengen waren nach der Ansicht der Verfasser so gering, daß sie auch innerhalb der Fehlergrenzen lagen.

Beim Versuche von Magnus (18) betrug die injizierte Kochsalzlösung $^1/_{12}$ des Körpergewichts, und dieser Versuch kann gar nicht mit Injektionen der geringen Menge verglichen werden.

Ich habe die Methode für Blutmengebestimmung bei normalen Kaninchen angewandt, und als Durchschnittszahl 7,3 % oder ca. $^1/_{14}$ des Gewichts gefunden.

Bei Kaninchen, welche in Dunkelheit eine lange Zeit gelebt hatten, fand ich als Durchschnittszahl bei meiner Methode 4,4 % oder ca. $^1/_{22}$ des Körpergewichts. Da meine normalen Kaninchen

im vollen Tageslicht gelebt hatten, und Kaninchen im Laboratorium als Regel mehr im Halbdunkel leben, kann ich meine Durchschnittszahlen sehr gut mit anderen Bestimmungen vergleichen und bekomme dann als Durchschnittszahl 5,85 %, während die Durchschnittszahl von allen bekannten Bestimmungen vermittels anderer Methoden 5,4 % ist. Meine Methode muß also nicht sehr abweichende Resultate von den anderen Methoden geben.

Ich habe nicht diese Methode im Menschenversuche angewandt, da die meisten Personen nicht eine Infusion erlauben.

Kottmann (19) hat neulich diese Methode für die Bestimmung der Blutmenge beim Menschen und Tiere angewandt mit der Modifikation, daß er die Verdünnung des Blutes unter Verwendung eines neuen Präzisions-Hämatokriten bestimmte. Kottmann legt das Hauptgewicht bei seiner Methode auf die Anwendung blutisotonischer Kochsalzlösungen. Er injizierte bei Erwachsenen ca. 300 ccm gewöhnlich in ca. 5 Minuten.

Ich teile nach Kottmann eine Übersicht über die Blutmenge beim gesunden Menschen.

Fall I	männlich	50	Jahr	61,6 kg	Blutm.	5320 g	1 : 11,6
Fall II	„	21	„	64 „	„	5556 „	1 : 11,5
Fall III	„	32	„	57 „	„	4595 „	1 : 12,6
Fall IV	weiblich	23	„	52,5 „	„	4022 „	1 : 13.

Ich will doch zufügen, daß die gesunden Menschen an folgenden Krankheiten litten:

Fall I Klagen über leichte rheumatische Beschwerde.
Fall II Muskelrheumatismus.
Fall III Schwere multiple Sclerose.
Fall IV Schwerer abgelaufener Ikterus.

Ich kann nicht begreifen, weshalb Kottmann nicht z. B. einen Versuch mit einem ganz gesunden Kollegen angestellt hat, es hätte doch sein Interesse gehabt, da die Gewichte der Versuchspersonen sehr klein sind.

Kottmann hat auch zwei Pferdeversuche angestellt und fand 1 : 13,6 und 1 : 9,8 des reinen Gewichtes bei einer Stute und einem sehr heruntergekommenen Wallach.

Ich richte nun erst meine Kritik gegen die Methode selbst mit Hämatokrit.

Ich habe selbst früher an die Möglichkeit der quantitativen Bestimmung durch Zentrifugierung geglaubt, verlor aber nur etwas kostbare Zeit und gab die Methode ganz auf. Jedesmal, wenn ich jemand die Methode empfehlen sehe, betrachte ich es mit Mißtrauen

und nehme nicht an, daß die Verwendung zulässig ist, solange man andere Mittel zu seiner Verfügung hat.

Anscheinend hat Kottmann ganz wie andere gute Resultate erzielt, man betrachte aber nur einmal folgende Zusammenstellung von Kottmann's Menschenversuchen:

	Blutkörperanzahl	Hämokritzahl	Umdrehungszeit
Mann I	5300000	40,2	3,30
Mann II	5260000	41,2	3,08
Mann III	8000000	39,95	4,07
Weib	5800000	32,6	3,45

Die Hämoglobinzahlen schwanken nur zwischen 110 und 100. Innerhalb des einzelnen Individuums stimmen die Zahlen immer sehr gut, der Grund muß ohne Zweifel auch in einer verschiedenen Viskosität gesucht werden.

Kottmann hat mit großer Sorgfalt Fehlerquellen wie eine Verdünnung mit einer nicht isotonischen Kochsalzlösung vermieden, die ja leicht das Volumen der Blutkörper verändern könnte, besser wäre aber sicherlich eine Flüssigkeit desselben Reibungswertes wie das Blut gewesen.

Ganz unberechenbar wird die Einwirkung einer selbst ganz geringen Verdünnung, indem vielleicht verschiedene Blutproben in sehr verschiedener Zeit bis zu dem gleichen Grade auszentrifugiert werden. Wenigstens werden in anderen Flüssigkeiten Niederschläge bei verschiedener Verdünnung sehr verschieden rasch auszentrifugiert, und es fehlt der Beweis, daß sich Blut in dieser Beziehung anders verhielte.

Ganz abgesehen von diesem technischen Einwand muß man gegen die Injektionsmethode selbst den Einwand machen, daß immer Fieber auf die Injektion folgt.

Und schließlich spricht der Umstand nicht für die Zuverlässigkeit der Methode, daß sie mit anderen bei weitem nicht sicheren Methoden z. B. der Tarchanoff'schen übereinstimmt.

Den beweisenden Versuch für die Methode hat man durch ein paar Pferdeversuche zu führen gesucht, und ich glaube kaum, daß ein besseres Tier gefunden werden kann, indem bei diesem Tiere die Blutkörper sich am leichtesten zu setzen vermögen, und es daher die besten Resultate mit der Hämatokrit gibt.

Die gute Übereinstimmung beim Pferde ist also kaum ein Beweis der Zuverlässigkeit der Methode beim Menschen, und gerade der Befund derselben Zahl wie bei den beweislich fehlerhaften Methoden

wie der Tarchanoff's bürgt auch nicht sehr für die Zuverlässigkeit der Methode.[1])

Es existieren ein paar ältere von Quincke (20) mit einer der Valentin'schen ähnlichen Methode an Patienten mit perniziöser Anämie ausgeführte Versuche. Er zählte vor und nach Transfusion von 80—100 ccm Menschenblutes die Blutkörperchen; aus der Differenz beider Zählungen berechnete er die Blutmenge und fand Werte, die 5 und 4,34 % des Körpergewichtes entsprechen.

Eine ganz verschiedene Methode ist die Kohlenoxydmethode.

Die Methode rührt eigentlich von zwei Franzosen Gréhant und Quinquaud (21) her, wird aber nur bei Hunden verwendet. Da dieselbe Auspumpungen etc. erforderte, eignet sie sich nicht zu klinischer Anwendung.

Haldane (22) hat das Verdienst, die Methode in eine brauchbare Form gebracht zu haben, wegen der Form der Veröffentlichung hat sie aber nicht die Beachtung, die sie verdient, gefunden.

Das Prinzip der Haldane'schen Methode ist in aller Kürze das folgende: Man bestimmt die bindende Kraft des Sauerstoffs des Blutes, die als Prozente der normalen ausgedrückt wird. Man läßt nun das Individuum ein bestimmtes Volumen Kohlenoxyd einatmen und vermag dann vermittels einer leichten kolorimetrischen Methode die prozentische Sättigung des Blutes damit zu bestimmen. Wenn die Menge von Kohlenoxyd 100 ccm und der Sättigungsgrad 25 % wäre, würde die gesamte Blutmenge zur Sättigung $100 \times \frac{100}{25}$

---

1) Bei der Drucklegung meiner Arbeit ist eine Abhandlung: Über Mittel und Wege zur Bestimmung der Blutmenge beim lebenden Menschen und Tier von Deycke Pascha erschienen. Verf. hat Infusionen gemacht, aber hat die Konzentrationsdifferenz vor und nach der Infusion mit seiner Methode zur quantitativen Berechnung des Bluteiweißes herangezogen (Zeitschr. für klinische Medizin Bd. 58, 1906). Die gefundene Mischung war zu groß. Verf. hat nun Infusionen von 3% Zuckerlösung angewandt, aber der Zucker tritt sehr schnell und ausgiebig in extravasculäre Gewebe über, aber das Wasser war geblieben, welches die gleichzeitige vorgenommene Bestimmung der Konzentrationsunterschiede des Bluteiweißes ergab.

Deycke Pascha fand bei einem 20 kg schweren Hunde 1461 ccm Blut oder ca. $^1/_{13}$. Bei einem 11,7 kg schweren Hunde 903,6 ccm und bei einem 58,3 kg schweren, 28jährigen Türken, welcher an Cholangitis mit intensivem Ikterus und perihepatischen Erscheinungen leidet, 3940 ccm oder ca. 6,7 ccm pro 100 g (Internationale medic. Revue p. 39, 1907).

Als Kritik weise ich nur auf die Versuche von Cohnstein u. Zuntz und Brasol hin (Archiv für ges. Physiologie Bd. 42 p. 117 und Archiv für Physiologie 1884 p. 221).

= 400 ccm fordern. Wenn nun Bindungsprozent des Sauerstoffs in der Probe 20 % wäre, beträgt die Blutmenge $400 \times \frac{100}{20}$ = 2000 ccm. Da ich ausführlich die Methode in „Festschrift für Olof Hammarsten", Upsala 1906, beschrieben habe, verweise ich die dafür Interessierten auf diese Abhandlung und auf die Haldane-sche Originalabhandlung in „Journal of Physiology" Vol. 25 und erlaube mir nur hier an dieser Stelle eine Abbildung meines Apparates zu reproduzieren, indem ich hoffe, daß es hier deutlich hervorgeht, daß das Instrumentarium sehr leicht von jedem mit gewöhnlichen Apparaten zusammenzustellen ist.

Douglas (23) hat die Methode experimentell geprüft und hat die Blutmenge beim Kaninchen nach der Haldane'schen Methode nur 3,05 % niedriger als nach der Welcker'schen Methode gefunden, aber die Resultate differierten nach beiden Seiten von 15,4—13,4 %; dies überrascht aber nicht so sehr, wenn man weiß, daß 8—16 % Hämoglobin bei der Welcker'schen Methode im

Körper zurückbleiben können. Douglas bestimmte die totale Sauerstoffmenge in ccm bei beiden Methoden. Die größte Differenz zwischen zwei Bestimmungen derselben war 8 %, aber die totale Sauerstoffmenge in ccm war beinahe an beiden Tagen dieselbe. Er fand als Durchschnittszahl der männlichen Kaninchen 4,85 % (in sieben Fällen zwischen 6,09 und 4,2 %), die Durchschnittszahl der weiblichen Kaninchen war 5,32 % des Körpergewichtes (in 4 Fällen zwischen 6,28 und 3,77 %).

Was die Methode selbst anbelangt, war es am besten, eine Analyse von dem Reste des Inhalationsballons nach der Einatmung auszuführen. Die Restanalyse zeigt uns, daß der Rest des Kohlenoxyds sich höchstens auf ca. 0,25 ccm beläuft, und wenn man nicht mehr als $^1/_2$ ccm auf der Bürette ablesen kann, so kommt dieser Fehler nicht in Betracht.

Wenn man ein wenig mit der Titrierungsmethode gearbeitet hat, ist die Analyse nicht zu schwierig, aber die Analyse fordert ein wenig Übung, und es scheint mir, daß die Beurteilung ein wenig mit der Beleuchtung wechselt.

Es ist nicht zu verneinen, daß diese Analyse vielleicht die größten Schwierigkeiten der Methode für die praktischen Ärzte darbietet, und es wäre sehr wünschenswert, die Methode auf diesem Punkt zu modifizieren. Wenn man im Laboratorium arbeitet, ist es sehr leicht, die Bestimmung mit einer Auspumpung und einer Gasanalyse zu erhalten.

Wenn man die Lösung, welche das partiell mit Kohlenoxyd gesättigte Hämoglobin enthält, mit Wasser verdünnt, gibt das Hämoglobin einen Teil des Kohlenoxyds an die Flüssigkeit ab, und diese kann, wenn man nicht schnell arbeitet, weiter an die Luft übergehen.

Es ist daher besser, ganz gleiche Bedingungen in den 2 Vergleichsröhrchen zu bekommen, und man muß, statt mit Karmin, lieber mit in unverdünnten Zustande kohlenoxydgesättigtem Hämoglobin titrieren. Die Verdünnungen werden immer mit mit Kohlenoxyd gesättigtem Wasser ausgeführt. Die Titrierung geht am besten mit einem Normaltropfenzähler vor sich, und die prozentische Sättigung ist so sehr leicht zu finden, indem man bei Farbegleichheit die Tropfenzahl notiert.

Dem Versuchsindividium werden 50 cmm Blut sowohl vor, als auch nach der Einatmung entnommen, die mit 5 ccm Wasser verdünnt werden.

$$\frac{\text{Tropfenzahl}}{5\text{ ccm} \times 20 + \text{Tropfenzahl}} = \frac{x}{100}.$$

Die Bestimmung kann sehr exakt ausgeführt werden, wenn man die gleichweiten Reagenzgläschen im Stativ nach Sahli anbringt.

Wenn man sich dem Vergleichspunkt nähert, kann man einen Tropfen des Kohlenoxydhämoglobins z. B. mit 4 oder 9 Tropfen des mit Kohlenoxyd gesättigten Wassers verdünnen. Man muß aber dann auch an die Flüssigkeit, welche im Organismus teilweise mit Kohlenoxyd gesättigtes Hämoglobin enthält, eine entsprechende Anzahl Tropfen kohlenoxydhaltiges Wasser hinzufügen.

Ich benutze für die Titrierung zwei Reagenzgläser, welche nur 7 ccm fassen, mit Glasstöpsel versehen sind und in ein Stativ à la Sahli passen.

Unter diesen Bedingungen glaube ich, daß die CO-Bestimmung sehr exakt sich ausführen läßt. Die beste Belichtung ist nicht zu klares Tageslicht, nicht Lampenlicht.

Wenn man noch genauere Resultate bekommen will, kann man sich eines Kolorimeters bedienen, und ich weise hier auf mein für Mikroskopsstativ eingerichtetes Universalmikrokolorimeter hin, welches Leitz fabriziert.

Da die Methode vielleicht wegen Anschaffung der Pipette nicht angewendet werden könnte (den Inhalationsapparat kann jeder selbst aus den Bestandteilen, welche meistens schon im Besitze des Arztes sind, zusammenstellen), habe ich in der letzten Zeit mich so eingerichtet, daß ich mich nur der Gläschen und Pipetten des Hämoglobinometers bediente.

Vor der Einatmung nimmt man so zwei Proben von 20 cmm, die eine nach Sättigung mit Kohlenoxyd für Hämoglobinbestimmung, die andere Probe (A) verdünnt man nur mit kohlenoxydhaltigem Wasser bis zur Marke 100.

Nach der Einatmung macht man auch zwei Proben (B und C), eine (C) für Hämoglobinbestimmung nach Sättigung mit Kohlenoxyd; man soll nun dieselben Zahlen wie bei der Hämoglobinbestimmung vor der Einatmung bekommen; danach verdünnt man beide Proben (B und C) mit kohlenoxydhaltigem Wasser bis zur Marke 100. Man bringt nun die Lösungen (A und B) in zwei Reagenzgläser I und II aus ca. 1 cm Diameter, bringt mit einem Kapillar von C einen Tropfen in I und observiert, wann die Farben in I und II ganz gleich sind. Dann liest man die Zahl auf C z. B. $70 = 100 - 30$ ab, und man findet dann das Sättigungsprozent bei Division von 130 in 30 (100 + 30) und Multiplikation mit 100.

$$\frac{30}{130} \times 100 = \text{ca. } 23\,\%.$$

Die Einwendung, daß die Personen von Kohlenoxyd vergiftet werden, ist sehr allgemein, aber ich habe keine Vergiftung gesehen. Man soll nicht mehr als 20—30 % Sättigung herstellen und dann im voraus die Kohlenoxydmenge ein wenig nach dem Hämoglobinprozent berechnen. Natürlich erzählt man nicht den Patienten, daß es Kohlenoxyd ist. Ich habe niemals eine Weigerung bei Patienten gefunden.

Man könnte sich denken, daß CO sich mit Vorstadien des Hämoglobins im Knochenmarke verbinden könnte. Dies erwies sich jedoch als nicht zutreffend, indem man während der Regenerationsperiode nach schwerem Blutverluste keine vermehrte Blutmenge fand, was sonst der Fall sein müßte. Die Methode bestimmt also nur die zirkulierende Blutmenge. Eine andere Einwendung ist, daß CO im Organismus verbrannt werden könnte, aber eine exakte Analyse von Haldane hat auch diese Möglichkeit ganz zu Erde geschlagen.

Man hat auch gemeint, daß Kohlenoxyd das Blut konzentriert. Limbeck hat in zwei Fällen bei Vergiftung eine Polycythämie und eine hochgradige Oligoplasmie (nur 29,3 % Serum) mit dem Bleibtreu'schen Verfahren im Blute des einen Falles gefunden. Ein ähnlicher Befund ist auch bei anderen Autoren z. B. v. Jaksch in einer Darstellung der Vergiftungen in Nothnagel's Handbuch zu finden.

Ich habe Blutkörperzählungen und Hämoglobinbestimmungen vor und nach der Einatmung gemacht, aber ich konnte keine Veränderung finden; die anderen Fälle waren schwere Vergiftungen, und die Blutkörpersteigerung betrug nur 1—1,5 Millionen. Die Sache ist immer sehr leicht zu kontrollieren, indem man eine Hämoglobinbestimmung mit Kohlenoxyd sowohl vor als auch nach der Einatmung machen kann.

Sollte man einen solchen Fall treffen, so müßte man nach den beiden Hämoglobinbestimmungen eine entsprechende Korrektion berechnen.

Man könnte meinen, daß die Sauerstoffinhalation vielleicht Kohlenoxyd aus dem Blutkörperchen austriebe, indem man Heilung bei Kohlenoxydvergiftung erreicht hat auch in Fällen, wo der Patient ganz ohne Bewußtsein und ganz unempfindlich für schmerzbringende Instrumente, schon nach 4 Minuten bei Sauerstoffinhalation von 5 Liter Sauerstoff erweckt wurde. Es ist nicht denkbar, daß Kohlenoxyd so leicht aus dem Hämoglobin ausgetrieben werden kann, und möglich ist hier eine spezifische

Wirkung auf die Lunge. In unseren Versuchen haben wir die Sauerstoffinhalation als Prophylacticum der Vergiftung, und wir haben niemals eine Spur von Vergiftung gesehen. Die Wirkung beruht vielleicht auf einer großen Menge physikalisch absorbierten Sauerstoffes im Serum, welches den Organismus während der Einatmung vor der Vergiftung beschützt, und die Gefahr ist möglicherweise später, wenn Kohlenoxyd an das Hämoglobin gebunden ist, viel geringer, man beobachtet nämlich auch nicht im Laufe des Tages Vergiftungssymptome und kann oft mehr als 24 Stunden Spuren von Kohlenoxyd im Blute nachweisen. Ich teile hier einige Versuche von Lorrain Smith mit (Tabelle I).

Tabelle I.

21 Fälle von Chlorosis mit Hämoglobin unter 50%.

Nr.	Hämoglobin	Blutmenge	Gewicht	ccm pro 100 g Körpergewicht
1	35,6	6181	48	12,9
2	37,8	6400	50	12,8
3	42,1	6244	54	11,5
4	34,6	5281	43	12,2
5	40,0	4364	40	10,9
6	47,0	3425	42	8,1
7	35,1	4923	40	12,3
8	48,3	4357	40	10,8
9	33,5	5145	51	10,0
10	32,4	6266	43	14,3
11	40,0	4574	43	10,6
12	40,0	3653	49,5	7,3
13	29,1	5129	41	12,4
14	38,3	4183	42	9,9
15	34,0	5993	44	13,6
16	50,0	3020	40	7,5
17	49,0	3626	44	8,2
18	47,0	4228	40	10,5
19	35,0	4727	49	9,6
20	47,0	6216	54	11,5
21	44,0	4000	44	9,1
	39,9	4883	44,8	10,8
	7 Fälle von Chlorosis mit Hämoglobin über 50%.			
1	82	2528	49	5,1
2	51	3105	48	6,4
3	80	2387	47	5,0
4	82	3379	58	5,8
5	58,3	3472	40	8,6
6	65	3401	50	6,8
7	57	3518	48	7,3
	68	3113	49	6,4

2 Fälle von Chlorosis chronica.

Nr.	Dauer	Hämoglobin	Blutmenge	Gewicht	ccm pro 100 g Körpergewicht
1	5 Jahre	23,6	5818	40	14,5
2	3½ Jahre	22	6292	50	12,5
		22,8	6050	45	13,5

5 Fälle ohne Anämie unter Krankenhausbehandlung.

Nr.	Krankheit	Hämoglobin	Blutmenge	Gewicht	ccm pro 100 g Körpergewicht
1	Chr. Absceß	120	2315	57	3,9
2	Debilitas	91	1887	44,5	4,2
3	Purpura (leicht)	77	2111	34	6,2
4	Tumor (benign)	80	2060	42	4,9
5	Pleuritis	100	2701	48	4,3
		93	2094	46,3	4,7

Weibliche Studenten. 6 Fälle.

Nr.	Hämoglobin	Blutmenge	Gewicht	ccm pro 100 g Körpergewicht
1	98	3109	70	4,4
2	90	3077	50	6,1
3	93	3773	64	5,8
4	93	3436	62	5,6
5	98	2527	56	4,5
6	87	2608	44	5,9
	93	3138	57	5,3
Männliche	100	3254	72	4,6

6 Fälle von Anaemia post haemorrhagiam.

1	38	2901	55	5,2
2	35	2969	49	6,6
3	42	3679	55	6,6
4	38	3310	52	6,3
5	23	4325	50	8,3
6	21	5450	90	6,0
	33	3926	58	6,5

Ich habe Versuche sowohl mit der älteren Haldane'schen Methode als auch mit meiner Modifikation gemacht. Die Resultate mit der älteren Methode habe ich früher publiziert (Tabelle II).

Wenn wir die mit der Haldane'schen Methode ausgeführten Versuche betrachten, finden wir als Durchschnittszahl für Männer (Ärzte, Studenten und Krankenhausbeamten) 5,2 und für Frauen (zwei Dienstmädchen und eine Dienstfrau) 4,6 % (unter diesen ein

Tabelle II. Eigene Versuche.

Normale Personen. Männer (9 Fälle).

Nr.	Alter	Blutmenge	Gewicht	ccm pro 100 g Gewicht	Anmerkungen
1	26	2828	76	3,7	
2	24	3205	62,5	5,2	
3	18	3440	60	5,7	muskulös.
4	23	3150	76,5	4,2	
5	34	3333	69,5	4,8	
6	22	3850	75,0	5,1	
7	30	3570	65,0	5,5	
8	19	2905	62,0	4,7	
		2997 } 2951		4,6	14 Tage später.
9	17	4625		8,1	hyperämisch, muskulös.
		5020 } 4728	57,0	8,3 8,7	2 Tage später.
		4540		8,0	4 Tage später.
		3450	65,9	5,2	
		Weiber (3 Fälle).			
1	20	1914	75,0	2,5	sehr fett.
2	20	2970	62,0	4,8	fett.
3	64	2970		6,6	mager, hyperäm.
		2850 } 2875	44,0	6,5	
		2586	60,3	4,6	

Pathologische Fälle.

Chlorosis.

Nr.	Alter	Hämoglobin	Blutmenge	Gewicht	ccm pro 100 g Gewicht
1	17	55	3726	44	8,2
2	17	50	3996	54	7,2
		52,5	3861	49	7,7
		Anaemia post partum.			
3	?	50	4000	55	7,3
		Anaemia in climacteria.			
4	50	55	4970	65	7,7
		Anaemia simplex.			
5	29	60	3320	49,5	6,8
		Anaemia perniciosa.			
6	41	50	2880	56	5,1
		Ulcus ventriculi.			
7	34	40	2639	56,5	4,7
8	33	40	3085	53	6,0
		40	2862	54,7	5,35

paar sehr fette). Lorrain Smith (24) fand beim Manne 4,6 und bei der Frau 5,3%.

Ich glaube, daß man, ohne größere Fehler zu begehen, als Durchschnittszahl aus meinen Versuchen und demjenigen Lorrain Smith's 5% setzen kann, also eine Zahl, die nur ein wenig niedriger als bei dem Kaninchen ist, mehr aber von der beim Hunde abweicht, wo die Blutmenge meistens ca. 7% beträgt.

Sehr interessant ist es, glaube ich, daß ich sowohl unter Männern als auch Frauen Personen gefunden habe, welche man ganz bestimmt als plethorische (ohne Polycythämie) bezeichnen muß, da sie sehr viel von den Durchschnittszahlen abweichen. Beide Personen, sowohl Mann als auch Frau, waren ganz gesund, aber in höchstem Grade „fettfrei", muskulös und hyperämisch. Beide Personen ernährten sich bei körperlicher Arbeit und gehörten zu der arbeitenden Klasse. Ich kann also die Theorie von Bollinger anerkennen, daß die Blutmenge zu der Entwicklung der Muskulatur in geradem, zu der des Fettpolsters in umgekehrtem Verhältnisse steht.[1])

---

1) Plesch hat auf dem Kongreß für innere Medizin zu Wiesbaden 1907 einen Vortrag über Methoden und Ergebnisse der klinischen Blutmengebestimmungen gehalten. Ich kenne nur das Referat in Berl. klin. Wochenschrift Nr. 23, 1907 p. 731. Autor hat seinen Chromophotometer bei den Untersuchungen angewandt. Die Ergebnisse der Untersuchungen waren folgende:

1. Laut den bisher vorliegenden Resultaten der Blutmengebestimmung im lebenden Organismus beträgt die zirkulierende Blutmenge des gesunden Erwachsenen 5% resp. $^1/_{20}$ des Körpergewichts.

2. Die Hämoglobinmenge eines gesunden erwachsenen Menschen beträgt 0,7% resp. $^1/_{140}$ des Körpergewichts.

3. Die Blutmenge des Hundes beträgt 7—8%, des Pferdes 7 bis 10%, des Kaninchens 5—6% des Körpergewichts.

4. Nach den bisherigen Berichten haben fette Individuen im Verhältnis zum Körpergewicht eine geringere Blutmenge als magere Individuen.

5. Bei Chlorotischen wechselt die kreisende Blutmenge zwischen 7,7 bis 10,8% des Körpergewichts.

6. Bei der Anämie, die nach schweren Blutungen entstanden ist, beträgt die Blutmenge 4,6—6,6% des Körpergewichts.

7. Bei Nephritikern ohne Ödeme fand sich die Blutmenge gegen die Norm vermehrt, und zwar beträgt sie beim Menschen 8,09 bis 9,91 d. h. $^1/_{12,3}$—$^1/_{10,09}$ des Körpergewichts, beim Hunde 15,83 bis 16,06 d. h. $^1/_{6,2}$—$^1/_{6,3}$ des Körpergewichts.

8. Die Hämoglobinmenge ist bei den Nephritikern ebenfalls vermehrt und zwar beträgt sie beim Menschen 0,97—1,42%, beim Hunde 3,1—3,5% des Körpergewichts.

9. Sowohl bei der Kochsalzinfusionsmethode, als bei der Kohlenoxydinhala-

Ich glaube, daß man bei pathologischem Materiale mit der Berechnung der Blutmenge im Verhältnis zum Körpergewicht sehr vorsichtig sein soll, da man sehr leicht bei Patienten Abmagerung und dafür eine größere prozentische Blutmenge trifft. Die absolute Blutmenge gibt auch einen guten Unterricht, und man muß da für Männer ca. 3500 und für Frauen 3000 als Durchschnittszahl setzen.

Der Versuch 9 bei einem Manne lehrt uns deutlich, daß die Methode sehr gut eine große Blutmenge, wenn sie sich findet, anzeigen kann. Der Fall 9 beim Manne und Fall 3 bei der Frau sind auch Beispiele für die alte Regel, daß man schon aus der Schnelligkeit, womit das Blut aus der Wunde hervorquillt, sich eine Meinung der Größe der Blutmenge bilden kann.

Fall 9 lehrt uns weiter, daß man eine Plethora, d. h. in der neuen Meinung finden kann, und die Blutmenge nicht immer ganz konstant sein soll.

Wenden wir uns nun zu pathologischen Fällen, so treffen wir bei Chlorosis eine Blutmenge, welche im Vergleich zu den normalen Fällen viel größer ist, auch die größte normale Blutmenge bei Frauen übertrifft; im Falle 1 übersteigt sie sogar die alte Blutmengegröße von $^1/_{13}$ des Körpergewichts.

Der Fall Anämie simplex war klinisch nicht sicher in den Reihen der Anämien zu gruppieren. Bei Anaemia post partum und in climacteria findet man nach der alten Anschauung normale Verhältnisse. Der Fall Anaemia perniciosa ist ganz interessant, indem man mit der Haldane'schen Methode ganz dieselbe Blutmenge wie mit der Quincke'schen Methode bei dieser Krankheit gefunden hat. Zuletzt habe ich zwei Fälle von Ulcus ventriculi mit Hämatemesis untersucht und in diesen beiden Fällen finden wir Blutmengen, welche sich um die Durchschnittszahl für Frauen bewegen.

Die Haldane'sche Methode gibt uns wertvolle Beiträge für die hämatologische Untersuchung des Blutes und gibt uns eine wirksame Illustration dafür ab, wie wertlos eine Hämoglobinbestimmung an und für sich ist, indem hinsichtlich des prozentischen Hämoglobins ein Ulcus ventriculi-Patient mit 40% Hämoglobin, einem Gewichte von 56,5 kg und einer Blutmenge von 2639 viel

---

tionsmethode sind bisher keinerlei Schäden für das untersuchte Individuum beobachtet worden.

10. Als die klinisch empfehlenswerteste Methode ist die intravenöse Infusion von isotonischer Kochsalzlösung verbunden mit der chromophotometrischen Bestimmung der Abnahme der Färbekraft des Blutes zu betrachten.

schlechter gestellt ist als ein Chlorose-Patient mit Hm 50, Gewicht 59 kg und Blutmenge 3996, da eine Verminderung der Blutmenge des letzten Patienten auf 2639 oder auf $^2/_3$ der Gesamtmenge das Hämoglobinprozent zu 75 vermehrt, womit der Organismus sich mit Leichtigkeit begnügen kann.

Ein anderes Beispiel ist der Chlorose-Patient mit einem Gewichte von 44 kg einer Blutmenge von 3726 und einem Hämoglobinprozent von 55. Dieser Patient könnte sich leicht mit 2000 begnügen, daß Hämoglobinprozent betrüge dann 95 oder mehr als gewöhnlich bei Frauen.

Aus diesen Beispielen dürfte hervorgehen, wie unrichtig es ist bei Chlorose von einem Hämoglobinmangel zu sprechen, während in der Tat ein solcher bei perniziösen Anämien und bei Anämie nach Blutverlust vorliegt.

Natürlich ist es für den Organismus nicht ganz gleichgültig, ob die Hämoglobinmenge sich in einer normalen oder vergrößerten Blutmenge findet. Im letzten Falle muß sich die Arbeit des Herzens vergrößern um die Schnelligkeit des Blutes zu befördern und späteren Untersuchungen bei anämischen Tieren gemäß scheint dieser Faktor eine Rolle zu spielen. Diese vergrößerte Arbeit des Herzens bedingt auch die Krankheitssymptome bei der Chlorose.

Unter der Chlorose hat man immer eine bei jungen Frauen in den Pubertätsjahren auftretende Anämie verstanden, und meistens legt man das Hauptgewicht auf die Menstruationsanomalie, welche immer die Chlorose begleitet. In älterer Zeit wurde die Krankheit z. B. Obstructio virginum, Morbus virginum, Cachexia virginum benannt.

Man hat eine erbliche Disposition angenommen, und legt den hygienischen Verhältnissen eine große Bedeutung zu.

Psychische Traumen sind auch als disponierend beschrieben, und die Anämie soll sich hiernach augenblicklich entwickeln.

Außerhalb dieser Faktoren hat man doch immer nach mehr präzisen Ursachen gesucht, und man kann die Haupttheorien in folgende Gruppen teilen. Die Ursache hat ihren Grund in 1. den Genitalorganen der Frauen, 2. in einer Entwicklungsanomalie, 3. in den Verdauungsorganen.

Die Lehre von den Genitalorganen als Ursache der Chlorose ist die älteste Theorie, welche von dem Altertum her datiert. Im Augenblicke meinen die Verteidiger der Theorie, daß eine Reflexneurose der Genitalorgane die Chlorose hervorbringe.

Die Auffassung als Entwicklungsanomalie rührt von Ashswell (25) her, welcher meinte, daß die Chlorose ihre Ursache in einer fehlerhaften Entwicklung der blutbereitenden Organe habe. Virchow (26) beschrieb später eine enge Aorta bei Chlorotischen, Aorta chlorotica. Virchow sah die Chlorose als eine einfache Oligämie, eine Verminderung der Blutmenge, an. Man fand jedoch bald, daß die Chlorotiker, welche später an anderen Krankheiten starben, nicht immer eine enge Aorta hatten. Primären Verdauungskrankheiten werden immer von mehreren Forschern als die Ursache der Chlorose hervorhoben, bald ein Ulcus ventriculi, bald Dilatatio ventriculi, bald Gastroptosis. Die meisten Theorien suchen die Ursachen in dem Darmkanale, bald in Obstipation, bald in abnormen Gärungen, also in einer Autointoxikation.

Wir wenden uns nun zur Frage der Blutkörperchen, einige Forscher, z. B. v. Noorden, betonen, daß der Harn und auch die Fäces bei der Chlorose immer hell seien. v. Noorden hat quantitativ die Urobilinmenge des Harns und der Fäces untersucht, und die Menge immer unter der normalen Menge gefunden, also ist der Zerfall des Hämoglobins sehr vermindert, andere, z. B. Hayem, führen mehrere Observationen an, daß man im Blute bei Chlorose oft große Schwankungen der Blutkörperchenzahl finden kann, und plötzliche Verminderungen beobachtet.

Diese Schwankungen oder der Zerfall der Blutkörperchen finden insbesondere statt, wenn die Patienten sich anstrengen. Bei den akutesten Fällen findet man immer die größte Erniederung der Blutkörperchen, bei den älteren Fällen beinahe normale Zahlen. Die ersten Fälle reagieren immer am besten auf Eisen.

Über das Wesen der Chlorose eine ganz befriedigende Erklärung zu geben, ist augenblicklich unmöglich.

Es ist sicher, daß die Chlorose eine besondere Form von Anämie ist, indem sie sich in Ätiologie und Klinik von den anderen Anämien unterscheidet. Die Chlorose findet sich so häufig und so typisch bei jungen Mädchen im Pubertätsalter und um dasselbe, daß man berechtigt ist, dieselbe in Verbindung mit der Entwicklung des weiblichen Organismus zu setzen. Die Chlorose bei Männern gehört zu den allergrößten Seltenheiten, was das oben Gesagte bestätigt.

Wenn wir entscheiden sollen, welcher Punkt der Entwicklung für die Entwicklung der Chlorose entscheidend ist, sind wir auf dem Gebiete der Hypothesen, die schönste Theorie darüber scheint mir aber die von Tirmann (27) zu sein, der meint, daß sie einer Deponierung von Eisen in der Brustdrüse zuzuschreiben sei, das

später mit der Muttermilch abgegeben werden soll. Dies ist, wie gesagt, eine ganz unbewiesene Hypothese.

Wenn man die Anämien nach dem alten Systeme einteilt, wird das Verhältnis das folgende:

Primäre Anämie { Chlorose, perniz. Anämie, einfache Anämien.

Sekundäre Anämien { Blutverlust, Kachexien.

Versuchen wir diese Anämie zu charakterisieren, indem wir von dem einfachen Blutbefund, d. h. von Untersuchung von Hämoglobin und Blutkörperzählung herausgehen.

Die Chlorose zeichnet sich aus durch die geringe Farbkraft des Blutes, bei einer Blutkörperzahl, die fast gar nicht oder nur sehr wenig vermindert ist. Der globuläre Wert ist da weniger als 1.

Das Kennzeichen der perniziösen Anämie ist die geringe Anzahl der Blutkörper mit einem verhältnismäßig hohen Hämoglobinprozent, der globuläre Wert wird hierbei größer als 1.

Die einfache Anämie ist eine Anämie, die ohne bestimmte Ursache ist, und bei der der globuläre Wert immer 1 ist.

Die Blutverlustanämie bietet ein ähnliches Bild dar, wechselt aber recht schnell, indem sie zu einem gewissen Zeitpunkte ein chlorotisches Blutbild darbietet.

Die kachektische Anämie kann teils ein Bild wie die einfache Anämie darbieten, teils wie die Chlorose, was z. B. bei verbesserter Hygiene oft eintritt.

Es wird gewiß sehr deutlich aus diesem summarischen Durchgang der klinisch wichtigsten Blutbefunde — die mikroskopisch gefundenen Blutbefunde werden noch kaum Bedeutung für rein praktische Ärzte haben — hervorgehen, daß die Diagnose des Blutes allein ohne nennenswerte Bedeutung ist. Die einzige Ausnahme bildet der Blutbefund bei der perniziösen Anämie, der recht charakteristisch erscheint; aber nulla regula sine exceptione, er kann auch bei der kachektischen Anämie bei Cancer gefunden werden. Ich persönlich habe auf dem Kgl. Friedrich-Krankenhause Abt. A Gelegenheit gehabt, einige interessante Fälle perniziöser Anämie zu beobachten. Ich erinnere mich u. a. einer Frau, die ein vollständig typisches Bild einer perniziösen Anämie darbot — globulärer Index über 1, Variation in der Größe der Blutkörper,

kernhaltige große Blutkörper, Achylia gastrica — es gelang sogar Schleimhautstückchen aus dem Ventrikel herauszuziehen; diese boten ein etwas abnormes Bild dar, waren jedoch nach Ansicht der sachkundigsten Histologen bestimmt nicht als Cancer zu deuten. Sie wurde aus dem Krankenhause mit deutlicher Besserung entlassen, später wieder ins Krankenhaus aufgenommen, und zeigte dasselbe Blutbild. Die Sektion ergab Cancer ventriculi.

Das klinische Blutbild zeigt also sehr wenige Anhaltspunkte für eine Diagnose, und doch läßt es sich nicht leugnen, daß die verschiedenen Anämien — von der Ätiologie ganz abgesehen — verschiedene klinische Bilder darbieten können.

Die Hauptsache ist, ob die Blutmenge verändert sei oder nicht.

Eine vermehrte Blutmenge findet sich meiner Erfahrung nach nur bei Chlorose, bei Gravidität und im Klimakterium. Wie man sieht, sind es alle Fälle, wo man der Genitalsphäre eine gewisse Bedeutung nicht absprechen kann; Pubertät, Gravidität und Klimakterium sind alle drei mit Amenorhöe verbunden.

Das Weib ist sicherlich blutreicher als der Mann im Verhältnis zum Körpergewicht, es ist ja allgemein bekannt, daß das Weib weit besser als der Mann Blutverluste ertragen kann. Die Inferiorität des Weibes in der Anzahl der Blutkörper und im Hämoglobin, sowohl in Prozenten als im spezifischen Gewichte, rührt ohne Zweifel nur von einer größeren Blutmenge her.

Lorrain Smith fand die Blutmenge in Prozenten des Körpergewichtes ausgedrückt beim Manne gleich 4,6, bei der Frau gleich 5,3 %, Zahlen, die den Angaben von 5 und $4^1/_2$ Millionen roter Blutkörperchen fast genau umgekehrt proportional sind.

Hunde	Anzahl	Blutmenge in Prozenten des Körpergewichtes
Neugeborene	2	6,62
2—4 Wochen alte	3	5,24
7—8 Wochen alte	3 (1 von ihnen ist sehr fett)	8,06
Männchen	14	7,22
Nicht trächtige Weibchen	7	7,87
Trächtige Weibchen	10	9,01

Daß dieses Verhältnis nicht nur beim Menschen, sondern auch bei dem am besten untersuchten Tiere, dem Hunde, sich findet, geht aus obiger Tabelle, zitiert nach Buntzen (22) und aufgeschrieben nach Versuchen von Panum, Heidenhain, Ranke,

Spiegelberg, Gscheidlen, Steinberg und Subbotin, hervor.

Obgleich das Prozent beim Hunde höher als beim Menschen ist, geben diese Zahlen einen Blick auf das Verhältnis zwischen Männchen und Weibchen und zeigen klar die Bedeutung der Trächtigkeit.

Man muß doch nicht außer Betracht lassen, daß innerhalb der einzelnen Klassen recht große Schwankungen vorkommen, die oft individuellen Verhältnissen zuzuschreiben sind. 11 wohlgewachsene fette Männchen gaben eine Durchschnittszahl von 7,49 %, während 3 alte fette Männchen 6,21 % ergaben.

Bekannt ist die geringere Blutmenge bei der Geburt, wie es aber aus der Tabelle hervorgeht (Versuche von Panum), zeigen 7—8 Wochen alte Hunde eine größere Blutmenge als die erwachsenen. (Die Durchschnittszahl ist sogar recht niedrig wegen eines sehr fetten Hündchens.) Dies hat Interesse, da nämlich in dem ersten und zweiten Jahre bei Kindern sich ein chlorotischer Zustand finden kann, der oft in Verbindung mit Rachitis gesetzt wird. Er kann nämlich dadurch erklärt werden, daß Hämoglobin und Blutkörper nicht vollen Schritt mit der Blutmenge halten.

Ich habe selbst bei Versuchen an jungen Kaninchen von 2 Monaten eine große Blutmenge gefunden, und dieselbe Beobachtung findet sich bei Copmann und Sherrington (28).

Physiologisch gesehen spricht also nichts dagegen, daß Chlorose und die anderen nahe verwandten Anämien quantitativen Veränderungen zuzuschreiben sind, und das Verhältnis zwischen Hämoglobin und Blutkörpern spielt eine geringere Rolle, indem es nur auf die größere und kleinere Blutregenerationsfähigkeit deutet, die weit geringer unter der Gravidität und im Klimakterium als in der Pubertät ist. Endlich kann eine Chlorose sehr gut mit einer Anämie, d. h. mangelhafter Blutbildung verbunden sein, ein chloroanämischer Zustand.

Nimmt die Chlorose, von ihrem Auftreten in dem Pubertätsalter abgesehen, nun eine Sonderstellung in der Klinik?

Ich werde in aller Kürze die Symptome durchgehen, die bei einer Chlorose angetroffen werden können, während sie bei den anderen Anämien fehlen.

Erstens gibt es eine recht rätselhafte Neigung zu Thrombenbildung; die Ursache ist unbestimmt, man hat aber gemeint, daß eine Vermehrung von Fibrinferment stattfinden sollte.

Dann werde ich an den Lennharz'schen (29) Fall von

Chlorose erinnern, wo er einen vermehrten Gehirndruck fand. Ebenfalls zeigen Chlorotische sehr oft Veränderungen im Augenhintergrund, die einem geringen Grade von Stauungspapille ähnlich sind. Dieses Symptom steht doch in vielen Fällen ganz isoliert ohne andere Symptome von Gehirndruck (Romberg (30)).

Eine Ansammlung von Wasser im Organismus gehört bei Chlorose keineswegs zu den größten Seltenheiten.

Die Magensaftsekretion und die HCl-Verhältnisse bei der Chlorose zeigen auch ein eigentümliches Verhalten den anderen Anämien gegenüber, indem die Sekretion geringe und das HCl-Prozent hoch ist. Diese Verhältnisse gehen aus Untersuchungen von Arneth (31), dem Verfasser (32) u. m. hervor.

Pathologisch-anatomisch fand Birch-Hirschfeld (33) gar keine degenerativen Veränderungen in Leber, Herz und den Nieren, was sonst ein konstanter Anämiefund ist. Grawitz (34) fand das Knochenmark in Tibia ganz normal.

Schließlich kann man für die besondere Natur der Krankheit anführen, daß die Eisentherapie bei keiner anderen Krankheit so große Triumphe feiern kann, der einzige Vergleich, der genannt werden kann, ist die Blutverlustanämie.

Zuletzt werde ich eine Erscheinung bei der Chlorose erwähnen, worüber nicht so wenig geschrieben ist, worüber ich mir aber nicht selbständige Meinung bilden konnte: nämlich die Herzdilation bei Chlorose. Diese Dilation würde dann zu einer relativen Insufficienz der Mitralis, was wieder ein systolisches Geräusch und Accentuation von zweitem Tone gäbe.

Bei jungen Mädchen mit einer geheilten Chlorose d. h. normalem Blutbefund (Hämoglobin) trifft man oft dieselben Herzbeschwerden und dieselben objektiven Befunde, die nur unter einer energischen Eisenkur schwinden, aber dann auch sich ganz verlieren können.

Ein sehr interessantes Studium ist die Untersuchung der physikalischen Behandlungsweisen, die gegen die Chlorose angewendet worden sind.

Die Winternitz'sche Schule hat mit Energie eine Kaltwasserbehandlung empfohlen. Doch wird große Vorsichtigkeit angeraten, indem vor ihr bei Patienten, bei denen sich nach dem Bade keine objektive Hyperämie findet, gewarnt wird.

Etwas zuverlässiger sind die sich der Wärme bedienenden Methoden. Schweißkuren sind von Dyes, Scholz, Dehio, Schubert, Künne empfohlen worden (35), warme Bäder von Rosin (36).

Rosin (37) schreibt über die Wirkungsweise, daß sie experimentell nicht festgestellt sei. Man könne Vermutungen haben. Er meint, daß Fluxion, reflektorische Prozesse eine mächtige Reizung auf die Organe der Blutbildung ausüben. Wir übergehen ganz die sogenannte Badbehandlung der Chlorose, die vorzugsweise darauf hinausgeht, Eisenwasser zu trinken.

Auf einem etwas unsicheren Grunde befinden wir uns, wenn wir die Resultate durch Lichtbehandlung untersuchen. Es herrscht eine Unsicherheit über die Verwendung von roten oder von chemisch wirksameren, blauen und ultravioletten. Doch scheint es, daß die Wärmewirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Das direkt strahlende Sonnenbad wird empfohlen. Man findet auch Winteraufenthalt in Algier und Ägypten empfohlen, aber das Hochgebirge ist jedoch demselben überlegen.

Da der Barometerdruck von der allergrößten Bedeutung ist, spielt die Höhe eine Rolle. Weniger als 1000 m nutzt aber nicht, je höher je besser. Die Zahl der roten Blutkörper steigt immer in die Höhe, und bei den Chlorotischen finden sich immer sowohl subjektive als objektive Besserung. Das Licht soll auch eine Rolle auf dem Berge spielen.

Der Feuchtigkeitsgrad und die Windrichtung ist auch von Wichtigkeit. Die trockenen Tage werden viel angenehmer als die feuchten empfunden, da die Perspiratio insensibilis größer ist. Kalter Wind ist sehr unangenehm. Alle übertriebene Bewegung muß vermieden werden, dagegen scheint die Massage zuweilen ganz Gutes zu leisten und u. a. Muskelschmerzen und die allgemeine Mattigkeit wegzunehmen.

Gleichzeitig werde ich eine von gewissen Ärzten sehr gebrauchte Behandlung nennen, nämlich den Aderlaß, der ein gutes Resultat geben soll.

Wenn wir nun näher alle die vorgeschlagenen Behandlungen der Chlorose, inklusive der Eisenbehandlung, untersuchen, würde es eine fromme Selbsttäuschung sein, zu meinen, daß man ihre Wirkungen verstünde.

Man erklärt, daß die Blutbildung gefördert wird, gleichzeitig fehlen aber in den einzigen Fällen von Sektion Veränderungen im Knochenmarke.

Erst werden wir nun das Eisen und seine Bedeutung für die Chlorose betrachten. Kann nun Eisen überhaupt Blutfarbstoff bilden? Vor 10 Jahren war es eine Tatsache, die aber nicht bewiesen war, jetzt zweifeln gewiß viele, die sich mit der Frage seiner direkten

blutbildenden Fähigkeit befaßt haben; die v. Noorden'sche Stimulationstheorie nimmt mit Bunge an, daß das Material des Hämoglobins von der Nahrung herrührt. Ich habe selbst gesucht dies in einer Arbeit (38) über unorganische und organische Eisenpräparate zu zeigen.

Es zeigte sich in diesen Versuchen, daß ein Aderlaß nach einem vorhergehenden Füttern teils mit allgemeinem Hundefutter, teils allein mit Milch, teils mit Milch und unorganischen Eisenpräparaten, teils Milch und organischen Eisenpräparaten eine sehr verschiedene Blutregeneration bewirkte, indem die Hunde, die unorganische Eisenpräparate erhalten hatten, eine langsamer ansteigende Kurve als die durch das andere oder ohne Eisenpräparat gefütterten Hunde.

Ich erklärte es dadurch, daß ein vorhergehendes Füttern mit unorganischem Eisen einen vergrößerten Eisenstoffwechsel hervorgerufen hat, wobei das Ersatzeisen des Organismus in eine unnützlichere Form gebracht worden ist. Eine vorausgehende Fütterung organischen Eisens hilft bei einem späteren Blutmangel, eine Fütterung mit unorganischem Eisen ist eher schädlich als nützlich. Wenn man unorganisches Eisen nach einem Blutverluste gibt, wirkt es auf die bekannte Weise.

Das Eisen in der Form von unorganischem Eisen scheint also zu stimulieren, die Versuche sagen aber nichts direkt über die Stimulation. Daß Eisen stimulierend wirken kann, ist bekannt, und es wird auch mit Recht außerhalb der Anämiebehandlung gebraucht.

Könnte die Stimulation nicht ihren Grund darin haben, daß die Blutmenge verändert würde? Wir wissen daß Eisen und Wismut einander nicht ersetzen, und es wäre wahrscheinlich anzunehmen, daß das Eisen vermindernd auf die Blutmenge wirkte, dies muß aber erst bewiesen werden.

Betrachten wir die bisher angewendeten Heilungsmethoden der Chlorose, so wird uns gleich der Gedanke kommen, daß sie alle in derselben Richtung wirken: die Menge des Blutes zu vermindern. Es sind der Aderlaß, warme Bäder, Bergbehandlung, die Massage etc. A priori wird man annehmen, daß sie die Flüssigkeitsmenge des Körpers vermindern. Man könnte meinen, daß der Zustand zurückkehren würde, wenn die Kur aufhörte, man muß sich aber daran erinnern, daß ein abnormer Zustand sich findet, der nur eine Triebkraft fordert, um nach dem normalen zurückzukehren.

Therapeutisch gesehen glaube ich, daß man viel gewinnt, wenn man die Pathogenese der Chlorose versteht, indem sie uns klar und

deutlich lehrt, daß die Therapie bei dieser Form eine ganz andere als bei den anderen Anämien ist.

Fassen wir nun das über die Chlorose Gesagte in einen allgemeinen Satz zusammen, wird es ungefähr das Folgende:

Die Chlorose ist eine für die Frau spezifische Krankheit, die in den Perioden des Lebens der Frau auftritt, wo Umwälzungen innerhalb der Genitalsphäre stattfinden. Ihr Wesen ist eine vermehrte Blutmenge, die Hämoglobinmenge ist bedeutend herabgesetzt, und das prozentische Sinken derselben bedingt die krankhaften Erscheinungen. Die Anzahl der Blutkörper kann normal sein, indem der Organismus hierdurch dem prozentischen Hämoglobingehalt abzuhelfen sucht. Man heilt sie durch Eisen und alle Mittel, die dazu beitragen die Blutmenge zu vermindern.

Sollte ich augenblicklich eine Einteilung der gekannten Anämien (ausgenommen Leukämien) geben, würden die Hauptgruppen werden:

Anämien physiologischen Ursprungs,
Anämien toxischen Ursprungs.

Die erste Gruppe würde wieder zerfallen in
vermehrte Blutmenge: Chlorose,
normale Blutmenge: Anaemia simplex,
Anaemia post hämorrhagiam.

Die zweite Gruppe würde umfassen: Anaemia perniciosa und die kachektischen Anämien, wo die Blutmenge sehr wechselnd sein kann, und wo der globuläre Index immer eine wesentliche Rolle spielen wird.

Wenn man unter Anämie nicht nur Fälle versteht, wo das Hämoglobinprozent gesunken ist, sondern alle Fälle, wo das Blut von dem normalen in irgend einer Richtung abweicht, läßt sich folgendes Schema für alle anderen als toxische Anämien aufstellen.

Vermehrte Blutmenge

	Plethora vera	Plethora spuria	
Hm { abs. / %	vermehrt, normal (vermehrt),	abs. %	normal, vermindert,
Blutkörper	normal (vermehrt),		normal oder vermindert,
Erscheinung	individuell, Trinken von Bier, Polycythämie mit normalem Blutdruck, Polycythämie vera.[1])		Chlorosis und Anämien unter Gravidität und Klimakterium.

1) Im ganzen sind 5 Fälle dieser Krankheit durch Sektionen bestätigt: Paskes Weber und Wattson, Hirschfeld, Hütchison und Miller, Glaesner, Westenhoeffer.

Normale Blutmenge.

Hm	abs.	vermehrt,	normal,	vermindert,
	%	vermehrt,	normal,	vermindert,
Blutkörper Erscheinung		vermehrt, Polycythämie mit vermehrtem Blutdruck,	normal, normal,	vermindert, Anämien nach Blutverlust, einfache Anämien.

Verminderte Blutmenge.

Hm	abs.	vermindert,	vermindert,
	%	normal (vermehrt),	vermindert,
Blutkörper Erscheinung		normal (vermehrt), individuell, Inanition, Dunkelheit.	vermindert, (toxische Anämien).

In dieser Abhandlung werde ich nicht die toxischen Anämien weiter erwähnen, und ich habe nur die Analyse eines einzelnen Falles mitgeteilt. Die Blutmenge in diesen Fällen kann sicherlich sehr schwankend sein, selbst wenn vielleicht die Regel in den unbehandelten Fällen verminderte Blutmenge ist. Rein therapeutisch ist die Bestimmung der Blutmenge sicherlich sehr wertvoll, die Anämie hat aber nicht ihre primäre Ursache in einer quantitativen Blutmengeveränderung, und darf daher kaum hier besonders erwähnt werden.

Der Begriff: einfache Anämien wird sicherlich nach und nach immer eingeschränkter werden, indem die neuere Diagnostik uns gelehrt, einige Fälle auszuscheiden, die okkulten Blutungen zuzuschreiben waren. Übrig bleiben also nur die Fälle, wo die Blutbildung aus irgend einem Grunde fehlerhaft ist, ohne daß vermehrter Zerfall (Urobilinurie) nachgewiesen werden kann, und ohne daß eine toxische Ursache gefunden werden kann. Unter diese Gruppe müssen wohl am ehesten die Fälle von Anämie gerechnet werden, die von mangelhafter Ernährung herrühren.

Findet man nun eine Oligämie? Die Frage ist experimentell gelöst worden, aber nur für Inanition und Dunkelheit.

Panum hat bei Inanition eine Atrophie des Blutes gefunden, und ich selbst (39) habe die Verhältnisse bei Dunkelheit studiert.

Ich glaube, daß man ohne sich zu irren die primären Wirkungen bei Dunkelheit als lokale Wirkungen bezeichnen kann, während die späteren Wirkungen den ganzen Organismus beeinflussen.

Die verminderte Blutmenge geht aus folgenden Zahlen hervor, wo ich der Vergleichung halber die Blutmenge der Lichtkaninchen anführe. Die berechnete Blutmenge ist als $^1/_{13}$ des Gewichtes des Körpers berechnet. An dieser Stelle führe ich die nach beiden

Methoden der Injektions- und der Kohlenoxydmethode gefundenen Blutmengen an. Die Bestimmungen mit der Kohlenoxydmethode sind ein Jahr nach dem Anfange der Versuche unternommen.

Die Resultate waren folgende:

	Injektionsmethode		Kohlenoxydmethode	
	Ber.	Fund	Ber.	Fund
Kaninchen 1	gestorben			
Kaninchen 2 [1])	254	110	268	120
Kaninchen 3	215	194	255	223
Kaninchen 4	220	141	300	156
Kaninchen 5	235	223	gestorben	
Kaninchen 6	293	216	307	173
Kaninchen 7	158	146	232	180
Kaninchen 8	158	99	212	99
Kaninchen 9	113	143	gestorben	
Kaninchen 10	gestorben			
Kaninchen 11	106	144	178	145
Kaninchen 12	116	91	214	97

Aus dieser Tabelle geht der Unterschied zwischen der Blutmenge der Dunkel- und Lichttiere und die große Übereinstimmung zwischen diesen zwei Methoden deutlich hervor, was besonders aus den Zahlen bei den Kaninchen 2, 3 und 6 ersichtlich ist, wo das Gewicht beinahe unverändert war. Außerdem geht es deutlich hervor, daß bei den wachsenden Tieren 8 und 12 eine Anpassung stattgefunden haben muß, indem die Blutmenge nach $^3/_4$ Jahr dieselbe ist, während das Gewicht bedeutend zugenommen hat.

Wieweit man auch in anderen Fällen eine Oligämie finden kann, habe ich noch nicht untersucht. Dunkelheit (Polaranämie) und Inanition sind ganz sichere Faktoren für eine Oligämie. Die näheren Details sind aus meiner Abhandlung zu sehen; ich möchte hier nur an die vielleicht praktische Bedeutung meiner Aderlaßversuche erinnern, indem sie uns lehren, daß der Ausschluß des Lichtes eine normale Blutkonzentration geben kann. Es war allen, die die Hunde in der Stuterei sahen, auffällig, daß die Dunkelhunde sich bedeutend schneller nach den Blutverlusten erholten. Ein Aderlaß kann also durch Dunkelheit daran gehindert werden, augenblicklich eine Verdünnung des Blutes zu geben, wenn der Blutdruck noch wirken kann. Es ist sehr leicht, zu prüfen, ob Patienten sich nicht schneller nach einem Blutverluste im Halbdunkeln oder möglicherweise in rotem Lichte erholen, das dann nach und nach durch das volle Tageslicht ersetzt werden kann.

1) Die Gesperrten sind Dunkeltiere.

Sehr interessant sind die Blutmengebestimmungen, nach Aufenthalt in der Dunkelheit mit vorangehendem Aderlaß.

Ich machte einen Aderlaß von $^1/_8$ der Blutmenge auf Kaninchen. In diesem Falle wird nämlich der Blutdruck sinken.

Die Blutmenge in Kaninchenversuchen wurde zwei Monate nach dem Aderlaß gefunden:

Licht		Ber.	Fund
Dunkelheit	Kaninchen	215	230
Dunkelheit	Kaninchen	175	182
Blau	Kaninchen	253	325
Rot	Kaninchen	232	234

In diesen Versuchen haben Dunkelversuche und rotes Licht dasselbe Resultat ergeben, nämlich das recht auffällige, daß die Blutmenge normal ist, während blaues Licht auch hier vermehrte Blutmenge gegeben hat. Man kann hier wieder an die alte, von den Viehzüchtern in den Andengebirgen gemachte Erfahrung denken, daß ein Aderlaß die Symptome der Bergkrankheit völlig hebt; dies ist am ehesten einer Blutkonzentration zuzuschreiben.

Wenn der Blutdruck vermindert wird, sind die Dunkelheit und das rote Licht ohne Einfluß auf die Verdünnung des Blutes durch den Aderlaß; ein Aderlaß kann aber nur die spezifische Blutmengeveränderung der Dunkelheit und des roten Lichtes und nicht spezifische Wirkungen des blauen Lichtes verhindern.

Ich habe auch eine Reihe Versuche mit Lichtbehandlung angestellt und konnte bei denselben feststellen, daß eine elektrische „Lichtbehandlung“ nach ca. 4 Stunden eine sehr starke Reaktion ergibt; es äußert sich eine starke Verdünnung des Blutes, der die regulatorische Wirksamkeit des Organismus anfangs machtlos gegenübersteht. Der Angriffspunkt des Lichtes scheint die Haut zu sein, indem der Ausschluß der Augen keinen Einfluß auf diese Erscheinungen ausübt.

Recht eigentümlich ist es, daß die Dunkeltiere nicht das jähe Fallen wie die Lichttiere erweisen, dieses Verhältnis scheint doch nicht auf dem früheren langen Aufenthalte in der Dunkelheit zu beruhen, da Kaninchen, welche nicht vorher in der Dunkelheit gelebt hatten, dasselbe Verhalten zeigten.

Das Verhältnis muß sicherlich entweder darauf beruhen, daß die Lichtwirkung eine sich nicht im Dunkeln geltend machende Nachwirkung ist, oder daß die Regulation besser im Dunkeln als im Lichte wirkt.

Dieses Verhältnis scheint mir nicht ohne praktisches Interesse

zu sein, da man möglicherweise auch bei dem Menschen das starke Fallen der Hämoglobinmenge nebst der Vermehrung der Blutmenge bei Patienten vermeiden kann, wo dies wünschenswert ist, indem man sie während der ersten Zeit nach einer Lichtkur in weniger stark beleuchteten Zimmern sich aufhalten läßt.

Aus allen diesen Versuchen geht es deutlich hervor, daß der Blutdruck der bestimmende Faktor für die Änderung der Blutmenge ist und sofort die lokalen Veränderungen bestimmt, später, wenn der Stoffwechsel sich ändert, den Grad der Konzentration des Blutes. Der Stoffwechsel ist reflektorisch eine Folge des Mangels des Lichtes im Auge, während die Regulation der Blutmenge reflektorisch sich aus der Haut einstellt.

Man kann auf diese Weise die Anämie, welche eine Folge der Änderung der Blutmenge ist, direkt auf Änderung des Gefäßsystemes zurückführen. Man versteht dann leicht, daß man „Pseudoanämien" auf angioneurotischer Basis bekommen kann, wenn das Blut nicht gleichzeitig eine qualitative Änderung erfährt, welche bei der inkompletten Inanition und der Dunkelheit stattfindet.

Ich hoffe, daß meine Abhandlung deutlich demonstriert hat, daß alle bisher in die Praxis eingeführten Methoden uns nur prozentuale Verhältnisse d. h. relativ uns keine absoluten Werte liefern. Die absoluten Bestimmungen sind bei Blutanalyse gleich so notwendige als bei Harnanalyse und erst dann, wenn man absolute Zahlen bestimmen kann, versteht man die Klagen der Patienten, bei welchen die Hämoglobinbestimmung normale Zahlen ergab. Die älteren Ärzte behandelten diese Patienten, während die Ärzte unserer Zeit oft wegen der Hämoglobinbestimmung eine Behandlung nicht instituieren.

Ich glaube, daß die Kohlenoxydmethode wegen ihrer physiologischen Einfachheit den Vorzug behalten muß, bis man eine einfachere Methode findet. Die Kohlenoxydmethode ändert nicht die Blutkonzentration und man ist nicht hier osmotischen Launen ausgesetzt. Die Einwilligung der Patienten ist viel leichter zu bekommen und man hat niemals schädliche Einwirkungen gesehen, während man immer nach Infusionen, welche antiseptische Kautelen fordern, eine Temperatursteigerung beobachtet hat.

Mit der exakteren Diagnose lernen wir auch die spezielle Therapie zu finden.

Literatur.

1. Hospitalstidende 1902 p. 1101.
2. Berliner klin. Wochenschr. 1907.
3. Sitzungsberichte der kgl. sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften 1873 p. 573 und 1874 p. 153.
4. Transfusion aus Plethora. Christiania 1875.
5. Vorlesungen über allgemeine Pathologie 1882 Bd. 1 p. 397.
6. u. 7. Citaten nach Limbeck: Klinische Pathologie des Blutes.
8. Deutsche med. Wochenschrift 1884 Nr. 12, Münch. med. Wochenschr. 1886 Nr. 5 u. 6.
9. Diss. München 1884.
10. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu München 1886 p. 322.
11. Archiv f. klin. Medizin Bd. 53 p. 265.
12. Diss. Kopenhagen 1879.
13. Virchow's Archiv 29 p. 241.
14. Deutsche med. Wochenschrift 1897 p. 251.
15. Archiv für Physiologie 1907 p. 459.
16. Archiv für ges. Physiologie Bd. 42 1888 p. 317.
17. Beiträge f. chem. Physiologie Bd. 2 1902.
18. Archiv für exp. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 44 1900.
19. Archiv für exp. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 54 1906 p. 356.
20. Deutsches Archiv für klin. Medizin 1878 Bd. 20 p. 27.
21. Les poisons de l'air. Paris 1890 p. 192.
22. Journal of Physiology. Vol. 25 1900 p. 331.
23. Journal of Physiology. Vol. 33 1906 p. 493.
24. Transactions of the pathological Society of London Bd. II 1900 p. 311.
25. Gazette médicale 1838.
26. Über die Chlorose. Berlin 1872.
27. Diss. Dorpat 1896.
28. Journal of Physiologie. Vol. 14 1893 p. 75.
29. Münch. med. Wochenschr. 1896 Nr. 8 u. 9.
30. Berl. klin. Wochenschr. 1897 Nr. 25.
31. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 1906 Nr. 17.
32. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 83 1905 p. 254.
33. Kongr. für innere Mediz. 1892 p. 17.
34. Klin. Pathologie des Blutes p. 279.
35. Citiert nach Rosin.
36. Verhandlungen des Kongr. f. innere Medizin. Wiesbaden 1898.
37. Physikalische Therapie Heft 15. Stuttgart 1906.
38. Zeitschrift für exp. Pathologie und Therapie Bd. 3 1906 p. 145.
39. Archiv für ges. Physiologie Bd. 114 1906 p. 1.

XXIII.

Aus der Königl. med. Univers.-Poliklinik zu Königsberg i. Pr.
Direktor: Professor Dr. J. Schreiber.

Zur pathologischen Physiologie menschlicher Skelettmuskeln und über gewisse Beziehungen zur Funktion des Herzmuskels.[1]

Von

Privatdozent **Dr. E. Rautenberg,**
I. Assistenzarzt.

(Mit 7 Kurven.)

Zu meinen Untersuchungen wurde ich durch folgende Beobachtung angeregt:

A. Myasthenie, Myobradie und Myautonomie.

D. K., 24jähriges Mädchen, kommt im Mai 1906 in der med. Poliklinik zur Beobachtung. Sie stammt aus gesunder Familie, ist bisher nie ernstlich krank gewesen. Seit ca. 1 Jahre auffällige zunehmende Ermüdbarkeit der unteren Extremitäten, so daß Patientin jetzt im elterlichen Haushalte nur mit Mühe die gewohnten Arbeiten verrichten kann, und auch nur in der Weise, daß sie sich öfters hinsetzt, um auszuruhen. Mit der Ermüdung geht eine mäßige Anschwellung der Füße und Unterschenkel, meist auch Auftreten von Kältegefühl einher. An den oberen Extremitäten keine Ermüdungserscheinungen. — Vegetative Funktionen normal.

Status. Geringe Blässe, guter Ernährungszustand. Innerer Organbefund normal, keine Drüsenschwellungen. Hb = 80 %. R = 4 100 000. W = 8500. Mikroskopisches Blutbild normal. — Urin normal. Untere Extremitäten kühl, leicht cyanotisch. Haut der Unterschenkel derb, wie sulzig infiltriert. An der Hinterseite beider Unterschenkel, im unteren Dritteil derselben umschriebene, handtellergroße, tief blaurote Verfärbung der Haut. Nirgends Venektasien. Bei längerem Umhergehen auffällige bläuliche Verfärbung der Haut vom Knie abwärts.

Hirnnerven normal. Keine Ermüdungserscheinungen bei längerem

---

1) Vortrag am 3. Februar 1908 im Verein für wissensch. Heilkunde zu Königsberg i. Pr.

Sprechen, beim Kauen oder Schlucken. — Im Gebiete der Spinalnerven keine Sensibilitätsstörungen, keine Muskelatrophien; bei einfachen Bewegungen keine merkbare Störung der Muskelfunktion. — Bei längerem Gebrauche der Arme und Hände keine Ermüdungserscheinungen. Beim Umhergehen im Zimmer zunehmende Ermüdung. Gang zunehmend unbeholfener und schwerfälliger, wird schließlich watschelnd und stampfend, da die Bewegungen im Fußgelenk sich immer unvollkommener abwickeln und dafür in vermehrtem Grade Bewegungen im Hüft- und Kniegelenk ausgeführt werden. Patellar- und Plantarreflexe normal. Keine Spasmen.

Bei der elektrischen Untersuchung zeigen die Nerven und Muskeln des Gesichtes, des Rumpfes und Gesäßes und der oberen Extremitäten normales Verhalten. — Am Oberschenkel: normales Verhalten bei Reizung vom Nerven aus. — Bei direkter Reizung der Muskeln leichte Herabsetzung der Erregbarkeit gegenüber dem faradischen Strom, stärkere Herabsetzung gegenüber galvanischen Reizen. — Am Unterschenkel: bei indirekter Reizung (vom Nerven aus) mäßige Herabsetzung der faradischen und galvanischen Erregbarkeit und normale Formel des Zuckungsgesetzes. Zuckungen etwas träge. — Bei direkter Reizung der Muskeln sind beträchtliche Stromstärken notwendig, um Zuckungen hervorzurufen; dieselben sind auffällig träge, sowohl bei einzelnen Induktionsvorschlägen, tetanisierenden Reizen und galvanischer Reizung. Normale Formel des Zuckungsgesetzes erhalten.

Rechte Seite	Farad. R-A	KaSZ M-A	AnSZ M-A	Myasthen. Reaktion
N. facialis	115 mm	1,5	3.8	—
N. cruralis	110	1,3	4,0	—
M. vast. fem. ext.	95	2,5	3,8	nach 100—120 tetanis. Reizen
N. tibialis	80	5,0	8,0	—
M. tibial. ant.	68	12	15	nach 40 Reizen
M. gastrocn.	63	10	13	nach 60 Reizen

Obenstehende Tabelle veranschaulicht das eben beschriebene differente Verhalten der Muskelerregbarkeit.

Bei wiederholter Reizung der Unterschenkelmuskeln mit kurzen tetanisierenden Strömen zunehmende Verkleinerung und Trägheit der Zuckungen, so daß diese Erscheinung (myasthenische Reaktion) schon bei 40—50 Reizen sehr deutlich erkennbar ist (s. Tabelle). Bei Fortsetzung der Reizung werden die Kontraktionen immer kleiner, träger und ungleicher, bis dann schließlich kaum mehr eine Reaktion auslösbar ist. Nach kurzer Pause kontrahieren sich die Muskeln wieder in anfänglicher Stärke. — An den Muskeln des Oberschenkels ist diese Erscheinung auch auslösbar, tritt aber erst nach 100—120 Reizen deutlicher hervor. — Um diese Erscheinung durch einzelne Induktionsschläge hervorzurufen, sind äußerst kräftige und weit zahlreichere Reizungen notwendig.

Oft zeigt sich in diesem Stadium der Ermüdung ein eigentümliches Verhalten der Muskelkontraktionen, indem sie unabhängig vom Reize

zu erfolgen scheinen und zwar so, daß der Muskel sich in der Reizpause kontrahiert und während des Reizes erschlafft. Diese Erscheinung geht öfters vorüber, d. h. das normale Verhältnis stellt sich wieder her, öfters aber bleibt diese Erscheinung bis zum Schlusse der Untersuchung bestehen, wie es scheint, besonders dann, wenn die Reize in schnellerem Tempo erfolgen.

Während dreimonatlicher Beobachtung änderte sich das Verhalten der Muskeln in keiner Weise, wenngleich Patientin unter Bettruhe, reichlicher Ernährung und Gebrauch von Eisenpräparaten in ihrem subjektiven Befinden eine erhebliche Besserung erfuhr.

Im November 1906 Wiedereintritt in die Behandlung. In der Zwischenzeit angebliche Verschlechterung des Befindens, insbesondere soll die Ermüdbarkeit der Beine zugenommen haben. In letzter Zeit will Patientin auch Ermüdung der oberen Extremitäten bemerkt haben und behauptet ferner, daß alle diese Beschwerden bei niederer Außentemperatur erheblicher seien, bei höherer Temperatur z. B. auch nach warmen Bädern geringer wurden. — Der objektive Befund ist unverändert, insbesondere der Befund bei elektrischer Untersuchung der Muskeln; er ist auch bei der Entlassung im Februar 1907 derselbe. — Über die Behandlung mit Ermüdungsantitoxin (Dr. Weichardt) und Beeinflussung der Muskelfunktion s. unten.

Zum genaueren Studium der eigenartigen Muskelfunktion wurden zahlreiche Untersuchungen zusammen mit graphischer Registrierung der Muskelzuckungen vorgenommen. Ich beschränkte mich dabei auf die am schwersten ergriffene Muskelpartie, die Extensoren des Unterschenkels, vornehmlich auf den M. tibial. ant. dexter.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Befestigung der differenten Elektrode über dem N. tibialis, Befestigung einer Marey'schen Kapsel über dem Bauche des M. tibial. ant., so daß die Dickenzunahme desselben registriert wird. Beginn und Dauer des faradischen Reizes werden dadurch registriert, daß die Hin- und Herbewegung eines den primären Strom schließenden und öffnenden Hebels einen kleinen Gummiballon komprimiert und entlastet. In Fig. 1 bezeichnet demnach der horizontale Teil der Reizmarke die Dauer des Reizes; die Schwankungen dieser Linie sind bedingt durch Elastizitätsschwankungen des Ballons. — Die Marey'sche Kapsel und dieser Ballon werden durch Schläuche mit den beiden Luftkapseln eines Jaquet'schen Sphygmographen verbunden.

Diese Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis:

1. Der Muskel zeigt eine auffällig träge Reaktion, der Kurvenanstieg ist treppenförmig (Myobradie). Im Beginne der Reizung (mit kurzen tetanisierenden Strömen) zeigt sich die Erscheinung der allmählichen Zunahme der Kurvenhöhe („Treppe“ nach Bowditch) wie am normalen Muskel (Fig. 1a).

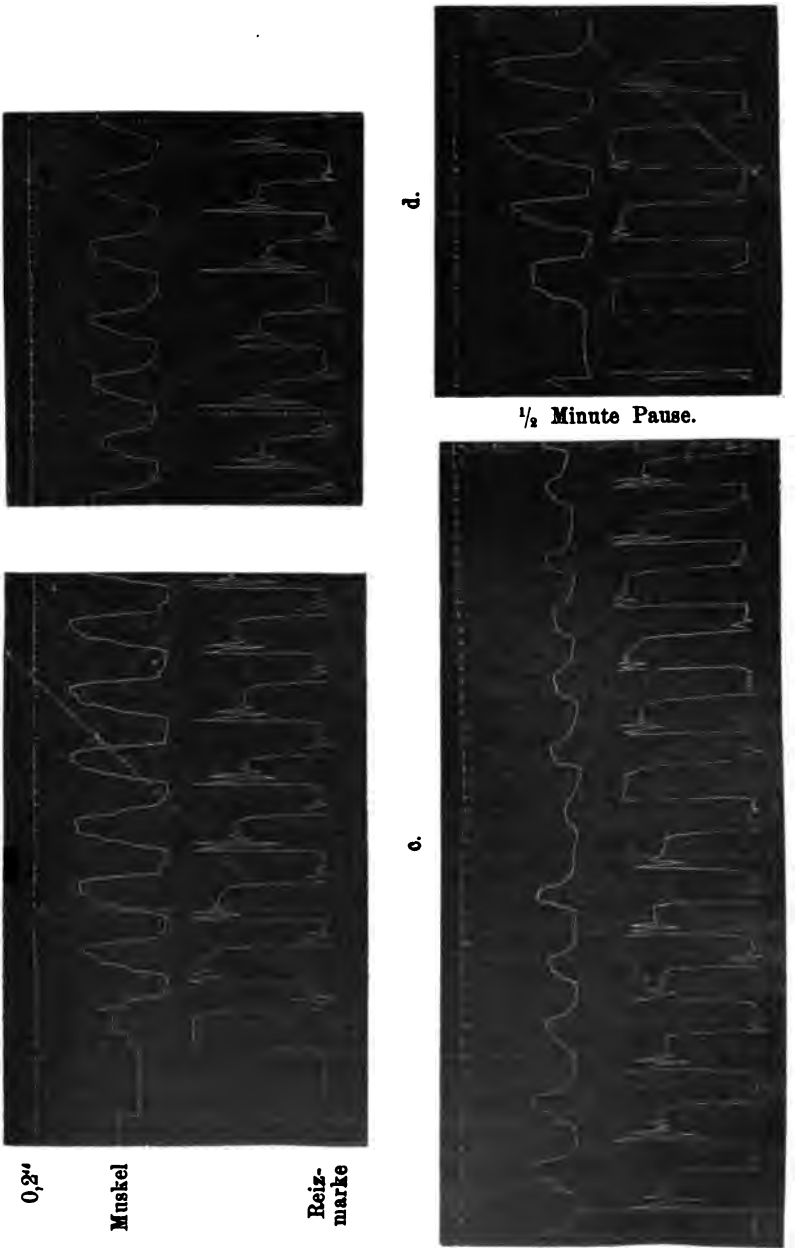


Fig. 1.

Fall von Myasthenie. Reizung des Muskels mit kurzen tetanisierenden Strömen (Kuppe der Reizmarke zeigt die Dauer des Reizes an). a = Reiz 1—7, b = Reiz 40 usw., c = Reiz 200 usw. Neben der myasthen. Reaktion (zunehmende Abnahme der Kurvenhöhe) besteht eine Myobradie (Trägheit der einzelnen Zuckung) und (in Kurve c) Emanzipation vom Reize (beginnende Myautonomie s. auch Figur 2).

2. Bei Fortsetzung der Reizung wird die Zuckungskurve zunehmend niedriger und träger, so daß sie nach 40 Reizen (Fig. 1b) nur noch ca. $^2/_3$, nach 200—300 Reizen nur noch $^1/_2$ bis $^1/_3$ der ursprünglichen Höhe hat (Fig. 1c). Nach kurzer Pause (Fig. 1d) zeigt die Kurve bei erneutem Reize wieder die frühere Form und Höhe.

3. Im Stadium der Ermüdung sind die Zuckungen von ungleicher Form und Höhe. Oft tritt dabei ein eigenartiges Verhalten des Muskels auf, indem er sich vom Reize emanzipiert d. h. zunächst gegen ihm zunehmend verspätet (Fig. 1c) und sich schließlich unabhängig von ihm kontrahiert (Myautonomie); indem z. B. auf 9 Reize nur 8 (regelmäßige!) Kontraktionen erfolgen.[1])

Die Registrierung der Muskelzuckungen bestätigte also die oben beschriebenen bei einfacher Betrachtung gemachten Wahrnehmungen. Weitere Untersuchungen förderten nun folgende Tatsachen zutage, die zum Teil das genannte merkwürdige Verhalten zu erklären imstande sind:

4. Der Muskel vermag nicht, wie ein normaler Muskel, auf frequentere Einzelreize durch Superposition von Zuckungen zu antworten. Deshalb ist die Reizfrequenz, auf die er mit regelrechter Kontraktion reagieren kann, eine beschränkte, durch die Dauer seiner Zuckung gegebene.

5. Sobald der Muskel in der Sekunde durch mehr als 2—3 kurze tetanisierende Reize resp. 4—5 allerdings sehr kräftige (RA = 10 mm) Induktionsschläge getroffen wird, eventuell auch im Stadium der Ermüdung, gerät er in einen eigenartigen Reizzustand und verfällt in rhythmische Kontraktionen (Fig. 2). Dabei zeigt er keine myasthenische Reaktion. Seine Zuckungen sind dann noch träger als gewöhnlich, ihre Dauer beträgt meist ca. 0,6". Meistens handelt es sich dabei um echte Zuckungen, öfters scheint leichte tetanische Kontraktion mit aufgesetzten Wellenbewegungen zu bestehen.

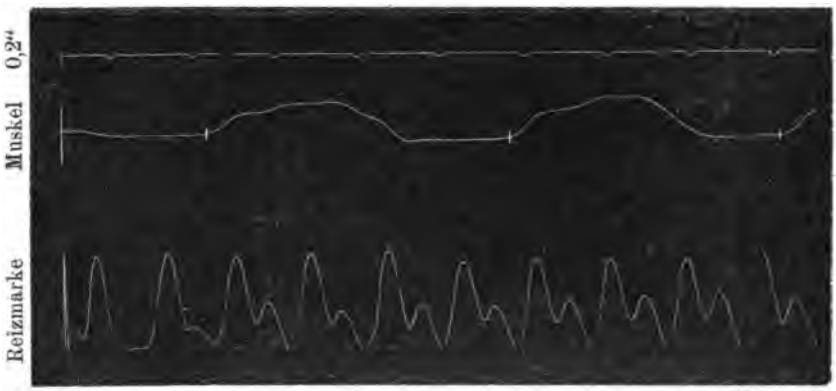
6. In diesem Erregungsstadium ist der Muskel gegen andere, auch weit stärkere (Extra-) Reize refraktär.

7. Wenn der Muskel einmal in dieses Erregungsstadium geraten

1) Ein solches Zurückbleiben der Zahl der Kontraktionen gegenüber der Reizfrequenz trat fast regelmäßig bei der in Fig. 1 abgebildeten Versuchsanordnung auf, so daß z. B. in dieser Kurve bei Reiz 215, 230, 255 usw. eine solche Überholung stattfand. Aus Raummangel konnte sie nicht abgebildet werden (s. Fig. 2, auf 4 Reize 1 Kontraktion).

ist, so genügt bisweilen eine geringere oder geänderte Reizfrequenz, um ihn in diesem Zustand weiter zu erhalten z. B. Paarung von 2—3 kurzen tetanisierenden Reizen mit langer Pause. Oft erfolgen nach Aufhören des Reizes noch nachträglich 1—2 Zuckungen; der Erregungszustand überdauert offenbar den Reiz.

Fig. 2.



Myautonomie, die Kontraktionen erfolgen in eigenem Rhythmus, unabhängig vom Reize. (Die Spitzen der Reizmarkierung zeigen einzelne Induktionsschläge an.)

Diese Ergebnisse der weiteren Untersuchung lassen wohl kaum mehr einen Zweifel aufkommen, daß es sich um einen Erregungszustand des Muskels handelt. Dafür spricht besonders das geschilderte Verhalten des Muskels gegenüber Extrareizen, das Festhalten an bestimmter Zuckungsperiode (meist 0,6") und das dabei beobachtete Fehlen der myasthenischen Reaktion, die ja an und für sich eine der charakteristischen Eigenschaften dieses Muskels war, aber in diesem eigentlichen Stadium der Erregung verloren geht. Bei Betrachtung der Kurve in Fig. 1c könnte man eventuell annehmen, daß es sich um eine einfache Ermüdung, d. h. vielleicht Zunahme der Latenzzeit handele, da ja die Muskelzuckung scheinbar zunehmend hinter dem entsprechenden Reiz zurückbleibt. Die weitere Fortsetzung dieses Versuches (s. Anm. vorige Seite) zeigt aber, daß es sich schon um völlig selbständige vom Reize unabhängige Kontraktionen handelt, analog dem unter 5 beschriebenen Zustande und so kann auch hier an dem Vorhandensein eines Erregungszustandes nicht gezweifelt werden.

In klinischem Sinne handelt es sich nach dem Gesagten um einen Zustand von Myasthenie, denn im Krankheitsbilde überwiegen die durch die Erschöpfbarkeit der Muskeln ver-

ursachten Beschwerden. Hauptsächlich sind die unteren Extremitäten ergriffen. Der Fall ist aber dadurch ausgezeichnet, daß sich zu diesem myasthenischen Zustande einige ungewöhnliche, teilweise unbekannte Begleiterscheinungen (Myobradie und Myautonomie) gesellen. Von diesen ist die erstgenannte, die Muskelträgheit (Myobradie), weder in der Physiologie noch auch in der menschlichen Pathologie unbekannt. Sie kommt normalerweise bei sehr träge reagierenden Muskeln verschiedener Tiere vor, ferner beim Absterben der Muskeln und endlich bei pathologischen Zuständen, bekanntlich z. B. bei der Entartungsreaktion. In dieser ausgesprochenen Weise aber und außerdem in Verbindung mit myasthenischer Reaktion ist diese Erscheinung der Myobradie, wie ich sie nennen möchte, unbekannt; z. B. zeigen die von Jolly[1]) publizierten Kurven myasthenischer Reaktion nicht diese Trägheit der Kontraktion.

Besonderes Interesse beansprucht wohl der zweite der genannten Zustände, die Myautonomie. In der menschlichen Pathologie ist er, wie gesagt, bisher unbekannt, und ist weder mit dem sogenannten Muskelwogen, Myokymie (Schultze[2])) noch mit dem von Erb[3]) beschriebenen bei Myotonie vorkommenden Reizzuständen (Muskelwogen bei galvanischer Durchströmung und Nachdauer der Muskelkontraktionen) identisch. Denn bei der Myokymie ist das Charakteristikum ein beständiges Wogen, eine beständige Unruhe der Muskeln, bestehend in fibrillären und fascikulären Zuckungen; bei der Myotonie tritt Muskelwogen nur bei galvanischer Durchströmung auf. In unserem Falle aber handelt es sich um selbständige rhythmische, kräftige Kontraktionen des ganzen Muskels und völlige Unabhängigkeit derselben (Emanzipation) vom Reize. — Dagegen existieren in der Physiologie einige Beschreibungen über ein ähnliches Verhalten gewisser Skelettmuskeln, nämlich über das Auftreten rhythmischer Kontraktionen von Muskeln bei frequenter Reizung mit Induktionsströmen. Es ist beobachtet bei Muskeln von Krebsscheren (Richet[4])) und Schwimmkäferarten (Schönlein[5])) unter dem Einfluß schwacher tetanisierender Reize, wobei es sich ebenfalls nach der Annahme genannter Autoren (s. auch Bieder-

1) Jolly, Berl. klin. Wochenschr. 1895 p. 1.
2) Schultze, Fr., Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 6 p. 65.
3) Erb, Handbuch der Elektrotherapie. Leipzig 1882.
4) Richet, Ch., Physiol. des muscles et des nerfs. Paris 1882.
5) Schönlein, Du Bois Archiv 1882 p. 369.

mann[1]) um Erzeugung eines Reizzustandes handelt, der sich in genannten rhythmischen Kontraktionen äußert.

Bekannter und mit meinem Falle vielleicht noch ähnlicher ist das Verhalten des Herzmuskels gegenüber frequenten Induktionsströmen, da das Herz auf frequentere Reize — je nach Intensität und Frequenz — stets mit eigenem Rhythmus reagiert, d. h. eine große Reihe der Reize unbeantwortet läßt (Basch[2]), Engelmann[3]). In diesem Sinne stellt meine Untersuchung eine interessante Bereicherung unserer bisherigen Beobachtungen dar, nämlich ein Verhalten eines menschlichen Skelettmuskels, wie wir es bisher in ähnlicher Weise nur bei Skelettmuskeln niederster Tiere und beim Herzen kennen. Wir müssen wohl annehmen, daß der im Muskel sich abspielende pathologische Prozeß Veranlassung zu uns unbekannten Veränderungen gegeben hat, so daß daraus dieses eigenartige Verhalten, gewissermaßen eine Rückkehr in einen niederen biologischen Zustand resultiert.

In dieser Richtung gibt vielleicht einen Hinweis die Beobachtung über die Wirkung des Antiermüdungstoxins[4]), die ich an meiner Patientin machen konnte. Sie erhielt dieses Antitoxin periodenweise per os, und zwar in Pillenform[5]), bis zu 2,0 pro die. In den ersten, je 8tägigen Perioden (Dezember 1906) zeigte sich jedenfalls eine erhebliche subjektive und objektive Besserung des Befindens, da Patientin z. B. jetzt ohne Beschwerden 4—5 km gehen konnte, während sie vorher kaum 400—500 m zurück zulegen vermochte. Offenbar ließ diese Wirkung aber später (Januar, Februar 1907) nach und war nachher überhaupt nicht mehr nachweisbar.

Meine Untersuchung richtete sich hauptsächlich darauf, einen eventuellen Einfluß des Antitoxins auf die elektrische Muskelreaktion festzustellen. In der Tat ließ sich auch einmal eine Veränderung nachweisen, indem am Ende einer Kur (Anfang Januar 1907) der Muskel die Fähigkeit zeigte auf frequente Reize durch Superposition zu antworten. Dadurch war er denn davor geschützt in den geschilderten Zustand der Myautonomie zu geraten. Allerdings konnte ich dieses Verhalten nur einmal nachweisen;

---

1) Biedermann, Handbuch der Elektrophysiologie p. 111 ff.

2) Du Bois Archiv 1880 p. 283.

3) Pflüger's Archiv Bd. 3 Bd. 29.

4) Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 48; ebenda 1906 Nr. 35 Med. Klinik 1906 Nr. 44.

5) Die Firma Calle u. Co., Biebrich a. Rhein war so freundlich mir auf Veranlassung von Herrn Kollegen Weichardt dieses zur Verfügung zu stellen.

da der Muskel aber sonst niemals mit Superposition auf frequente Reize zu reagieren imstande war, so dürfte es vielleicht doch erlaubt sein, in dieser Erscheinung eine Antitoxinwirkung zu erblicken. Allerdings war sie auch nicht von Dauer und ging an diesem Tage bei erneuter und längerer Untersuchung wieder verloren.

Zum Schlusse sei noch einmal hervorgehoben, daß ein zweiter schwerer Fall von Myasthenie, den ich in gleicher Weise elektrisch untersuchte, die oben beschriebenen Erscheinungen der Myobradie resp. Myautonomie nicht bot, so daß man diese nicht etwa als typisch für Myasthenie ansehen darf. Vielmehr gehören diese von mir beschriebenen Zustände zu jenen vereinzelten Beobachtungen, die, um mit Erb[1]) zu sprechen, „zum Teil ihr Bürgerrecht in der Wissenschaft erst noch zu erwerben haben, deren Deutung vielfach noch fraglich ist . . .“ In diesem Sinne soll diese Mitteilung zunächst nur als ein weiterer Beitrag zu unserer Kenntnis pathologischer Muskelfunktionen aufgefaßt werden.

B. Störungen der Reizbarkeit und Kontraktilität am Skelettmuskel.

Die an dem oben beschriebenen Falle gemachten Beobachtungen veranlaßten mich auch bei anderen Muskelerkrankungen gleiche Untersuchungen vorzunehmen, d. h. den betreffenden Muskel durch rhythmische Reize längere Zeit hindurch in Bewegung zu setzen und sein funktionelles Verhalten auf diese Weise zu prüfen. Es war von vornherein zu erwarten, daß bei dieser Art der Untersuchung hauptsächlich Ermüdungserscheinungen erzeugt werden würden, aber andererseits schien es wohl möglich, daß diese Ermüdungserscheinungen sich bei den einzelnen Formen der Muskelerkrankungen in verschiedener eventuell für jede Erkrankung spezifischer Weise äußern würden. Der auf diese Weise rhythmisch in Kontraktion versetzte Muskel regte außerdem unwillkürlich zu einem Vergleiche mit dem rhythmisch pulsierenden Herzmuskel an, und so legte ich mir die Frage vor, ob sich bei graphischer Darstellung dieser Muskelzuckungen bestimmte Störungen der Funktion etwa in derselben Form äußern würden, in der sich gleiche Störungen der Herzfunktion uns darzustellen pflegen, ob z. B. (es kommen hier nur Störungen der Reizbarkeit und Kontraktilität in Betracht) Ausfall von Zuckungen oder Alternierung derselben als Zeichen genannter Störungen auftreten würden.

1) Ziemssen's Handb. d. allg. Therap. Bd. III, Leipzig 1882, p. 212.

Von diesem Gedanken ausgehend untersuchte ich systematisch eine Reihe muskelkranker Personen mit der oben genannten Methode.

Ich durfte zu diesem Zwecke mit gütiger Erlaubnis des Herrn Geheimrat Hermann den großen Engelmann'schen Apparat im hiesigen physiologischen Institut benutzen. Herr Prof. O. Weiß unterstützte mich im Anfange meiner Untersuchungen in liebenswürdigster Weise mit Rat und Tat. Methode: Direkte Reizung des Muskels mit 3 qcm großer, auf den Muskelbauch aufgelegter Plattenelektrode. Registrierung der Muskelzuckung mit daneben aufgesetzter Marey'scher Kapsel. Registrierung des Reizmomentes durch das Pfeil'sche Signal. — Als Registrierapparat benutzte ich den Jaquet'schen Sphygmographen mit Zeitschreiber.

Untersuchte Personen: 1. 42jähriger Mann mit Syringomyelie des Cervikalmarkes. Mäßig starke Atrophien der Unterarmmuskeln rechts, völlige Atrophie der betr. Handmuskeln, Dauer der Erkrankung 1 Jahr. M. supin. long. dext. dünn, atrophisch, zeigt ab und zu Flimmern, ist willkürlich erregbar, seine Kraft aber äußerst gering. Faradische und galvanische Erregbarkeit kaum herabgesetzt, Formel des Zuckungsgesetzes normal. Untersuchungen an 8 verschiedenen Tagen im März und April 1907.

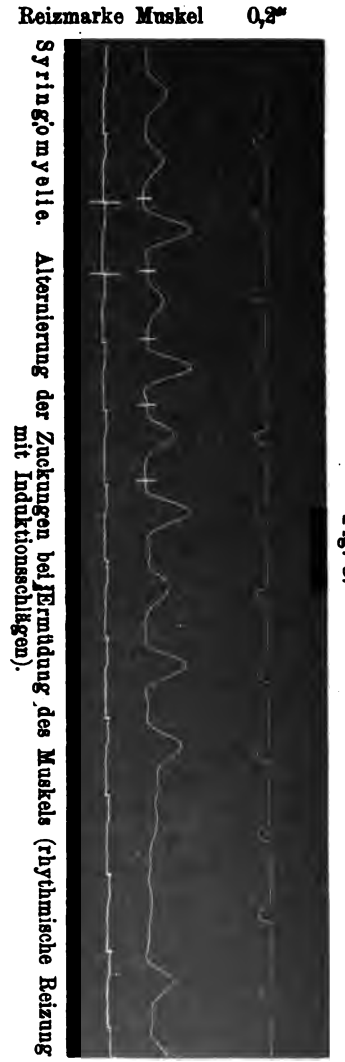
a) Bei Reizung mit tetanisierendem Strom tritt Tetanus auf mit stufenweisem Anstieg der Kurve und baldiger Ermüdung des Muskels, so daß die Kurve innerhalb 45 Sekunden die Abscine fast erreicht. Sie fällt nicht gleichmäßig ab, sondern zeigt dabei einige unregelmäßige Schwankungen, die sich späterhin gruppenweise wiederholen. b) Bei lange (10—12—15 Minuten) fortgesetzter Reizung mit einzelnen Induktionsschlägen (Tempo = 0,2") werden die Zuckungen allmählich kleiner ($^1/_2$ der Anfangshöhe), schließlich unregelmäßig (s. Fig. 3), indem große und kleine Zuckungen entweder gruppenweise oder unregelmäßig oder miteinander alternierend auftreten. Einige Male sind die Zuckungen so klein, daß man Ausfall von Kontraktionen vermuten könnte, mit Sicherheit läßt sich aber selbst bei stärkster Ermüdung ein derartiger Ausfall nicht feststellen. Schließlich (nach 18—20 Minuten) werden alle Zuckungen so klein, daß sie sich kaum noch markieren. — Bei vorhergehender Reizung durch tetanisierenden Strom ($^1/_2$ Minute) und anschließender Reizung mit einzelnen Induktionsschlägen tritt die Ermüdung des Muskels und genannte Alternierung sehr viel schneller ein. Niemals zeigt sich dabei eine meßbare Differenz der Latenzzeit. c) Bei rhythmischer Reizung mit tetanisierenden Strömen (Dauer = 0,4" und Pausen von 0,4") treten die beschr. Störungen der Muskeltätigkeit bereits nach 50—60 Reizen auf. Daneben zeigen sich dann noch sehr viel erheblichere Störungen z. B. Zunahmen der Latenzzeit von 0,025—0,17 (!) Sek., ungleichmäßige Formen der Kontraktionswellen usw., so daß das graphische Bild der Zuckungen eine sehr viel unregelmäßigere Gestalt zeigt. Ausfall von Kontraktionen ist auch jetzt nicht nachweisbar.

2. 26jähriger Mann mit progressiver Muskelatrophie seit $1^1/_2$ Jahren. Befallen sind Schultergürtel und beide Arme. Motorische Kraft erheblich herabgesetzt. Muskelflimmern.

M. biceps und M. supin. long. dext. schlaff, dünn, aber willkürlich erregbar. Ihre faradische Erregbarkeit etwas erhöht, galvanische Erregbarkeit etwas herabgesetzt. Normale Formel des Zuckungsgesetzes. — Funktionsprüfungen der beiden Muskeln an 4 Tagen im April 1907. a) Bei Behandlung mit tetanisierendem Strom langsamer stufenweiser

Beginn des Tetanus und weiterer Verlauf (nach 30 Sekunden) in Form von Schwankungen.
Progressive Muskelatrophie.

Fig. 4.



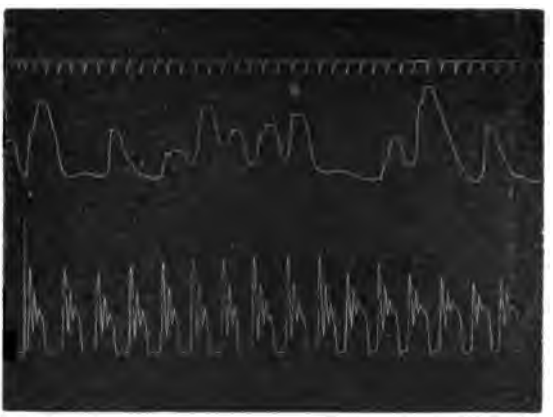
Reizmarke Muskel 0,2"
Syringomyelie. Alternierung der Zuckungen bei Ermüdung des Muskels (rhythmische Reizung mit Induktionsschlägen).

Fig. 3.

Anstieg der Muskelkurve zu Tetanus. Bereits nach 15 Sek. Ermüdung des Muskels, so daß die Kurve zur Abscisse absinkt. Weiterhin treten unregelmäßige Hebungen und Senkungen auf (Fig. 4), bis die Erregbarkeit nach 5 Minuten völlig nachläßt. b) Bei Reizung mit ein-

zelnen Induktionsschlägen bereits nach 30—40 Reizen (Tempo = 0,2") Abnahme der Zuckungshöhen, zusammen mit Alternierung derselben; keine Änderung der Latenzdauer. — Bei vorhergehender Behandlung mit tetanisierendem Strom und unmittelbar anschließender Reizung mit Induktionsschlägen bleibt der Muskel 6 Sekunden lang unerregbar; erst danach treten kleine, an Höhe alternierende Kontraktionen auf. Während die Reize im Tempo von 0,2" im Beginn der Versuche stets einzelne Zuckungen auszulösen imstande waren, tritt jedesmal im Stadium der Ermüdung sehr bald Superposition auf, so daß der Muskel in Dauerkontraktion gerät. c) Bei Reizung mit tetanisierenden Strömen (in Pausen von 0,2 und Dauer von 0,2 Sekunden) bereits nach 30 Reizen erhebliche Unregelmäßigkeit der Kontraktionen durch Veränderung in Form und Höhe, Ausfall von Kontraktionen, Veränderung der Latenzzeit (bis zu 0,17 Sekunden), Delirium des Muskels (Fig. 5).

Fig. 5.



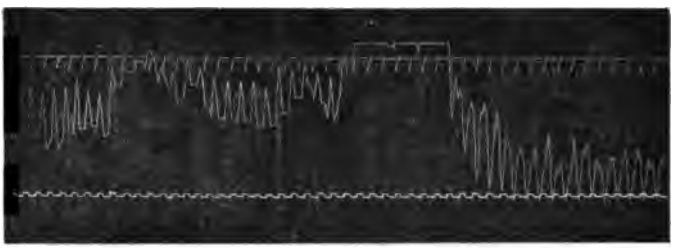
Delirium des Muskels (progr. Muskelatrophie) bei Reizung mit kurzen tetanisier. Strömen.

3. 24jähriger Mann mit spinaler Muskelatrophie seit ca. 2 Jahren (rechte Schulter, rechter Ober-, Unterarm und Hand). Geringe fibrilläre Zuckungen. — Mäßig starke Herabsetzung der faradischen und galvanischen Erregbarkeit, keine Entartungsreaktion im Musc. biceps humeri. Funktionsprüfungen am 7. und 9. April 1907.

a) Bei Behandlung mit tetanisierendem Strom stufenweiser Anstieg der Kurve und langsames Absinken (in 4 Minuten), ohne daß Schwankungen auftreten. b) Bei Reizung mit Induktionsschlägen im Tempo von 0,2" tritt schnell Superposition auf, später nach 8—10 Minuten langer Reizung abwechselnd Superposition und Abfall der Kurve (in Form einer „absteigenden" Treppe) und beginnende Alternierung (s. Fig. 6). Bei weiterer Reizung wird die Alternierung noch deutlicher und auf weite Strecken hin ganz regelmäßig, wie ein Pulsus alternans (s. Fig. 7). — Keine Änderung der Latenzzeit, kein Ausfall von Kontraktionen.

4. 38jähriger Mann mit Bleilähmung (seit $^1/_2$ Jahr). Lähmung der Extensoren beider Unterarme mit sichtbarer Volumverminderung. Stark herabgesetzte farradische und galvanische Erregbarkeit mit wurmförmiger Muskelkontraktion. KaSZ=AnSZ. Muskelkontraktionen nicht registrierbar. — M. supin. longus sinister: zeigt herabgesetzte farradische und galvanische Erregbarkeit. Zuckungen kräftig, etwas träge. — Funktionsprüfungen am 17. und 19. Januar 1908. — Ergebnis fast genau übereinstimmend mit dem des Falles 2, nur daß in diesem Falle jene (unter 2 b) beschriebene Unerregbarkeit nicht beobachtet wurde. —

Fig. 6.



Spinale Muskelatrophie. Superposition der Zuckungen, später Abfall (als Treppe) und beginnende Alternierung der Zuckungen (Reizung mit Induktionsschlägen).

Fig. 7.

Spinale Muskelatrophie. Alternierung der Muskelkontraktionen im Stadium der Ermüdung. (Reizung mit Induktionsschlägen.)

Ein weiterer Fall mit schwerer Muskelentartung und aufgehobener farradischer Erregbarkeit der Muskeln veranlaßte mich weiterhin, die Funktionsprüfung auf das Verhalten der Muskeln gegenüber dem galvanischen Strom auszudehnen. Da die Verhältnisse bei dieser Untersuchung — auch bei gesunden Muskeln — sehr viel komplizierter sind, will ich hier nicht weiter darauf eingehen und behalte mir vor, weitere Untersuchungen darüber anzustellen. — Dagegen habe ich bei einzelnen gesunden und muskelschwachen (anämischen) Individuen Kontrollversuche gemacht, über die ich hier in Kürze berichte.

Zwei gesunde Individuen (junge Männer von 16 und 19 Jahren) zeigen folgendes Verhalten: a) Bei Behandlung mit tetanisiertem Strom langsames Absinken der Kurve in 5—10 Minuten. Bei längerer Reizung treten nur ganz leichte Schwankungen auf. — Der Anstieg der Kurve zu maximaler Höhe erfolgt in steiler, gerader Linie.

— b) Bei Reizung mit Induktschlägen im Tempo von 0,2" durch 20 Minuten nur langsame Verkleinerung der Kurvenhöhen, ohne daß nennenswerte Unterschiede benachbarter Zuckungen auftreten. — c) Selbst bei rhythmischer Reizung mit kurzen tetanisierenden Strömen tritt keine Alternierung auf.

Zwei anämische Patienten zeigen dasselbe Verhalten, nur tritt die Abnahme der Kurvenhöhe früher auf. — Bei einem schwer myasthenischen Manne zeigt die Prüfung des M. supin. long. dext. folgendes Verhalten: a) Bei Tetanus schneller Anstieg der Kurve zu maximaler Höhe und sofortiger steter Abfall, der durch enorme Schwankungen der Kurve unterbrochen wird. — b) Bei Reizung mit einzelnen Induktionsschlägen verhält sich der Muskel fast wie ein gesunder, d. h. es tritt nur sehr langsam Ermüdung in Form der Abnahme der Kurvenhöhe ein. c) Bei Reizung mit kurzen tetanisierenden Strömen typische myasthenische Reaktion.

Demnach zeigen die degenerativ veränderten Muskeln bei lange fortgesetzter elektrischer Reizung einige typische funktionelle Verschiedenheiten gegenüber den einfachen Ermüdungserscheinungen des normalen Muskels. Und zwar treten diese Erscheinungen am klarsten und in einfachster Form zutage bei Reizung mit einzelnen Induktionsschlägen. Bei Reizung mit kurzen tetanisierenden Strömen zeigen sie sich zwar sehr viel schneller, aber die Einzelheiten der Erscheinungen verwischen sich dabei sehr viel mehr und sind schwerer analysierbar, so daß wir bei unserer Besprechung ausgehen wollen von den durch Reizung mit Induktionsschlägen ausgelösten Erscheinungen (in allen Fällen unter b) beschrieben). Als einfachste Form der Ermüdung zeigt sich in allen Fällen eine mehr oder weniger beträchtliche und mehr oder weniger schnell auftretende Abnahme der Zuckungskurve, wohl als eine Störung der Kontraktilität des Muskels aufzufassen. Sie wird so beträchtlich, daß die Zuckung nur $^1/_4$—$^1/_5$ der ursprünglichen Höhe erreicht, ja schließlich fast unsichtbar wird. — Sehr viel auffälliger und charakteristischer ist die sprungweise Änderung der Zuckungshöhe, die Alternierung, die in einigen Fällen zu regelmäßig abwechselnden großen und kleinen Zuckungen führt, wie wir sie beim Pulsus alternans kennen. Diese Alternierung scheint für den degenerativ veränderten Muskel typisch zu sein.

In einem Falle (2) wurde ferner völlige Unerregbarkeit gegen Einzelreize, im Stadium der Ermüdung, beobachtet, offenbar ein Symptom schwerster Schädigung und auf Störung der Reizbarkeit zu beziehen. — Eine Änderung der Latenzzeit wurde bei dieser Art der Untersuchung nicht gesehen.

Bei der sehr viel eingreifenderen Behandlung der Muskeln mit kurzen tetanisierenden Strömen zeigte sich nun neben den genannten Erscheinungen, die sehr viel schneller und brüsker eintraten, zweimal (Fall 1 u. 2) eine auffällige Zunahme der Latenzzeit (bis zu 0,17 und 0,2 Sekunden) und einmal (Fall 2) ein öfters auftretender Ausfall von Kontraktionen. Beide Erscheinungen dürften wohl als Störung der Reizbarkeit infolge hochgradiger Ermüdung aufgefaßt werden. Jedenfalls traten sie auch nur wechselnd, hier und da, nicht periodisch oder gruppenweise auf.

Gegen gegenüber dem tetanisierenden Strome zeigten alle Muskeln ein gleichartiges Verhalten. Ihr Anstieg zu maximaler Kontraktion fand nur allmählich statt und ferner ermüdeten sie (Abfall der Kurve) recht schnell. Die eigentümlichen merkwürdigen Schwankungen während der tetanischen Reizung wurden nur in einem Falle vermißt. [Übrigens bietet der myasthenische Muskel bei dieser Art der Reizung ein völlig gleiches Verhalten wie die anderen kranken Muskeln, nämlich schnelles Absinken der Tetanuskurve verbunden mit beträchtlichen Schwankungen, während er sich bei Reizung mit Induktionsschlägen wie ein normaler Muskel verhält. Von der typischen myasthenischen Reaktion war schon oben gesagt, daß sie nur bei Reizung mit kurzen tetanisierenden Strömen auftritt.]

Dieses eben beschriebene Verhalten degenerierter Muskeln gegenüber dem tetanisierenden Strom ist eine bereits bekannte Erscheinung. Ich habe z. B. eine derartige Kurve bereits in Arbeiten aus Marey's Laboratorium [1]) abgebildet gefunden. — Dagegen stellen die anderen Befunde ein beim menschlichen Muskel bisher unbekanntes Verhalten dar und sind zum Teil (z. B. Alternierung) in der Physiologie der Skelettmuskulatur überhaupt unbekannt. Inwiefern nun diese Erscheinungen etwa als typisch für diese oder jene Erkrankung der Muskulatur aufgefaßt werden dürfen, darüber kann an der Hand dieser wenigen Beobachtungen ein Urteil vorläufig noch nicht abgegeben werden, darüber müßten wohl erst weitere Forschungen entscheiden. Dagegen kann auf die andere Frage, von der ich bei meinen Untersuchungen ausging, eine Antwort wohl gegeben werden, nämlich auf die Frage, ob bestimmte Störungen der Funktion der Skelettmuskeln bei dieser Art der Untersuchung in gleicher Weise in Erscheinung treten, wie wir sie bei Störung der Herzfunktion kennen. Zweifellos ist

1) Marey, Physiologie expérimental II 1876 p. 147.

dieses der Fall, denn wir haben die beschriebenen Formen der Alternierung als eine Störung der Kontraktilität des Skelettmuskels anzusehen, ebenso wie wir die Alternierung des Pulses auf Kontraktilitätsstörung des Herzmuskels beziehen, und ferner haben wir den Ausfall von Kontraktionen, eventuell auch die Verlängerung der Latenzzeit in gleicher Weise als Störung der Erregbarkeit aufzufassen. Die Analogie erstreckt sich auch noch weiter, denn ebenso wie die einzelnen Störungen der Muskelfunktion getrennt in Erscheinung treten können, kommen sie offenbar auch am Skelettmuskel unter Umständen getrennt vor. Andererseits sind auch gewisse Unterschiede zu bemerken, vor allem der Umstand, daß die Alternierung am Herzmuskel ein äußerst seltenes Ereignis ist, während sie bei dieser Art der Funktionsprüfung am Skelettmuskel eine sehr häufige, ja regelmäßig vorkommende Erscheinung ist. Wenn es demnach nicht uninteressant erscheinen dürfte, daß auf diese Weise gewisse verwandtschaftliche funktionelle Beziehungen zwischen Herz- und Skelettmuskel in pathologischen Fällen aufgedeckt sind, so zeigen sich, wie gesagt, doch wieder gewisse Unterschiede, die wohl in der Verschiedenartigkeit der pathologischen Prozesse des Herzens und des quergestreiften Muskels ihren Grund haben.

Zum Schlusse möchte ich es nicht unterlassen auf eine Arbeit [1]) aufmerksam zu machen, die vor kurzem erschienen ist, und deren Referat [2]) während meiner Untersuchungen erschien. Guerrini beschäftigt sich mit der Erforschung der pathologischen Funktion künstlich (mit Phosphor) degenerierter Muskeln am Tiere (Frosch) in ähnlicher Weise, wie ich diese Untersuchungen systematisch am Menschen begonnen habe. Aus diesem Grunde dürften seine Mitteilungen das Interesse an meinen Beobachtungen erhöhen. So berichtet er über ein sehr ähnliches Verhalten der tetanisierten Muskeln, sowie über ähnliche Veränderungen der Zuckungen nach Form und Höhe bei Reizung mit Induktionsschlägen. Endlich beobachtete auch er sehr hohe Werte für die Latenzzeit und die Erscheinung der „umgekehrten Treppe".

1) Guerrini, Sulla funzioni dei muscoli degenerati. Lo sperimentale XLIX, L.

2) Referiert im Zentralbl. f. Physiol. 1906. Ausgegeben Januar 1907.

XXIV.

Aus der II. medizinischen Klinik in München.

Über den Kochsalzstoffwechsel bei Pneumonie.

Von

Dr. Heinrich von Hösslin.

Die zuerst von Redtenbacher[1]) erwähnte Tatsache einer Kochsalzretention bei Pneumonie hat in den letzten Jahren, besonders von französischer und englischer Seite, anläßlich der auf Durchführung einer kochsalzarmen Kost gerichteten therapeutischen Bestrebungen wieder eingehendere Beachtung gefunden. Daneben wurde noch eine Reihe anderer akut und chronisch verlaufender fieberhafter Erkrankungen auf ihren Kochsalzstoffwechsel geprüft, doch ergaben sich bei diesen zum Teil weniger übereinstimmende Resultate.

Was den Kochsalzstoffwechsel speziell bei Pneumonie betrifft, so kann man auf Grund der bisherigen Untersuchungen folgende Tatsachen als feststehend annehmen[2]): In der großen Mehrzahl aller Fälle besteht eine Kochsalzretention, bald in stärkerem, bald in schwächerem Grade; die Retention soll sogar so weit gehen können, daß kein Kochsalz mehr im Harn erscheint. Dabei ist sie weder abhängig von dem Allgemeinbefinden des Kranken noch von der Höhe des Fiebers noch von dem Grade der Ausdehnung des Krankheitsprozesses in den Lungen und ebensowenig von der Menge des in der Nahrung eingeführten Kochsalzes. Die Retention beginnt häufig akut zugleich mit dem Einsetzen des Fiebers, steigt in den folgenden Tagen und überdauert fast regelmäßig die Krise, meist um zwei oder drei, zuweilen noch mehr Tage, um dann einer,

1) Redtenbacher, Zeitschr. d. k. k. Gesellschaft d. Ärzte. Wien 1850, p. 373. Cit. Garrat.

2) Siehe auch Howitz, Hosp. Meddelelser Bd. I. Schmidt's Jahrbuch 95 282 1857.

je nach dem Verlaufe der Rekonvaleszenz mehr oder weniger akut einsetzenden Ausschwemmung zu weichen. Im Laufe mehrerer Tage in seltenen Fällen auch von einigen Wochen wird dann das Gleichgewicht wiederhergestellt. Beziehungen zwischen NaCl, P_2O_5 und N-Ausscheidung konnten nicht konstatiert werden.

Eine Reihe von Fragen blieb durch die eben skizzierten Tatsachen noch ungelöst, zumal da auch nicht von allen Autoren strenge Untersuchungsbedingungen gestellt worden waren. Es erschien daher zweckmäßig, an geeigneten Fällen noch einmal die ganze Frage nachzuprüfen.

Von den auf der Klinik zur Beobachtung kommenden Pneumonieerkrankungen wurde nur eine Auswahl zu Versuchszwecken verwendet; alte Leute, Kranke, bei denen die Urinaufsammlung auf Schwierigkeiten stieß, Kranke mit Durchfall oder Erbrechen, dann alte Pneumonien mit atypischem Verlauf wurden von vorneherein ausgeschaltet.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß die betreffenden Kranken bis einige Tage nach der Entfieberung, wenn möglich während der ganzen Versuchszeit, auf möglichst gleichmäßige Kost, meist Milch, Bouillon, Suppe, Eier, Zwieback von bekanntem NaCl-Gehalt gesetzt wurden. Die Flüssigkeitsmenge wechselte je nach dem Bedürfnis der einzelnen Patienten, doch wurden Schwankungen in der Tagesmenge des einzelnen möglichst vermieden. — An den Kochsalztagen erhielten die Kranken gewöhnlich 10 g NaCl in Bouillon oder Oblaten im Laufe von ungefähr 6 Stunden. Das Kochsalz wurde in der Regel anstandslos vertragen.

Die mit dem Schweiß und Sputum den Körper verlassenden NaCl-Mengen wurden mit einigen Ausnahmen nicht berechnet; bei der großen NaCl-Zufuhr kommt, wie Untersuchungen gezeigt haben, auch das mit dem Stuhl entleerte NaCl nicht in Betracht. Ihre absolut genaue Berechnung ist ohnehin fast unmöglich. Schwenkenbecher nimmt für sie alle zusammen eine minimale Korrektur von 0,5 g im Tag an; die Menge von 1 g dürfte nur ausnahmsweise erreicht werden.

Krankengeschichte I.

W. K., Künstler, 30 Jahre. Eintritt am 5. Dezember 1906. Beginn ca. am 28. November mit Schnupfen, Auswurf, Schmerzen beim Atmen und Schwindelanfällen. Seit 3. Dezember Husten und Fieber. — Pneumonie rechts oben; rostfarbenes Sputum. Schatten im Röntgenbild sich über rechten Ober- und Mittellappen sowie ein Stück des

Unterlappens erstreckend. Ziemlich schwerer Verlauf. 8./9. Dezember Krisis. 11. Dezember Lungenschatten ziemlich unverändert. 13. Dezember Schatten ziemlich verschwunden. Ungestörte Rekonvaleszenz.

Datum	Körpergewicht	Temperatur	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl		P_2O_5		N		Δ	A	E	Bemerkunge
					%	g	%	g	%	g				
6./7. XII.	76,3	39,6	960	1019	0,012	0,112	0,040	0,384	1,851	17,768	— 1,55	1488	starke Trüb.	Gleichmäßige Kost (Milch, NaCl-freie Bouillon — 5 g NaCl i. ca. 6,5 g Na
7./8.	76,3	40,3 38,4	940	1020	0,222	2,887	0,043	0,404	2,033	19,110	— 1,66	1560	Kuppe	7. XII. 10 g Na extra.
8./9.		38,5 38,2	720	1017	0,012	0,084	0,089	0,641	1,560	11,232	— 1,35	972	Trübg.	8./9. Krisis.
9./10.		36,4 37,7	1000	1016	0,047	0,470	0,224	2,240	2,002	20,020	— 2,06	2060	Trübg.	
10./11.		fieberlos	1000	1015	0,491	4,910	0,150	1,500	1,145	11,450	— 1,57	1570	Spur	10. XII. 10 g Na extra; vermehrte Kos enthält i. G ca. 8,5 g Na
11./12.	74,7		1000	1020	0,562	5,620	0,200	2,000	1,453	14,530	— 1,92	1920	„	
12./13.			880	1023	1,018	8,958	0,210	1,848	1,602	14,098	— 2,60	2288	„	
13./14.	76,4		920	1020	1,158	10,654	0,220	2,024	1,522	14,002	— 2,08	1914	„	

Der Stuhl vom 7. Dezember enthält 0,119 g NaCl, vom 8. Dezember 0,427 g, vom 9. Dezember 0,109 g, vom 11. Dezember 0,499 g, vom 12. Dezember 0,188 g, vom 13. Dezember 0,039 g, vom 14. Dezember 0,323 g NaCl.

Das Sputum vom 7. Dezember enthält 0,129 % NaCl, vom 10. Dezember 0,304 % NaCl. Menge sehr gering.

In diesem Versuche findet eine intensive NaCl-Retention statt; das NaCl-Gleichgewicht wird erst am 4. Tage nach der Krise erreicht. Auch die Zufuhr von 10 g NaCl außer der gewöhnlichen NaCl-Aufnahme bewirkt bei gleichbleibender Urinmenge nur ein mäßiges Ansteigen des prozentualen Kochsalzgehaltes, so daß der größte Teil hiervon retiniert wird, was für diesen Tag im Ganzen also eine Aufspeicherung von rund 13,7 g NaCl ausmacht. Die Phosphorausscheidung wie auch die Stickstoffausscheidung wird dabei nicht wesentlich beeinflußt. Die Gefrierpunktserniedrigung steigt gleichfalls nur wenig, was auf den etwas erhöhten NaCl- und N-Gehalt des Urins zurückgeführt werden kann.

Auch das am zweiten Tage nach der Krise gegebene NaCl wird nur zum kleineren Teile ausgeschieden; im Ganzen wird ebensoviel zurückgehalten wie das erste Mal (13,6 g). Dabei wird hier schon ein wesentlich NaCl-konzentrierterer Urin abgeschieden; sowohl die prozentuale P_2O_5 als auch N-Ausscheidung ist bei gleicher Urinmenge kleiner als am vorangehenden und folgenden Tage, wodurch auch Δ wesentlich beeinflußt

wird, ebenso der Valenzwert, was bei dem ersten Male nicht der Fall war. Hinzuzufügen ist noch, daß Δ niemals abnorm klein war, vielmehr recht große Werte aufweist.

Im Urin fand sich stets geringer Eiweißgehalt. Das Gewicht des Patienten änderte sich während der ersten 2 Tage trotz des erheblichen N-Verlustes nicht (Aufnahme rund 6,2 g N).

Krankengeschichte II.

J. D., Taglöhner, 45 Jahre. Eintritt am 19. Juni 1907.

Plötzliche Erkrankung 17. Juni 1907. Ziemlich schwere Pneumonie der ganzen linken Lunge. Rostfarbenes Sputum. 21./22. verzögerte Krise, Temperaturen die folgenden Tage noch subfebril. Kleines pleuritisches Exsudat links. 26. Juni pneumonische Erscheinungen ziemlich zurückgegangen. Exsudat besteht noch längere Zeit in unveränderter Ausdehnung.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	Δ	Valenzwert	E	Bemerkungen
19./20. VI.	64,2	38,2	>450	1021	0,094	—	0,203	—	— 1,60	—	Spur	Gleichmäßige Kost (Suppe, Milch), enthält ca. 3,0 NaCl.
20./21.	63,8	38,7 38,8	750	1019	0,023	0,176	0,199	1,493	— 1,50	1125		Ges. Flüssigkeitsmenge 3—3½ l p. d.
21./22.		38,3 38,9	850	1018	0,070	0,597	0,151	1,284	— 1,41	1199		21./22. Krise 21. VI. 10 g NaCl per os
22./23.	64,4	37,4 37,8	1180	1020	0,222	2,620	0,157	2,051	— 1,46	1723		
23./24.	64,6	37,1 37,5	730	1025	0,386	2,818	0,148	1,080	— 1,64	1197		
24./25.		fieberfrei	1270	1015	0,399	5,067	0,135	1,715	— 1,17	1486		Gleiche Kost + Mehlspeisen
25./26.			2250	1012	0,304	6,840	0,087	1,958	— 0,69	1553	Spur	
26./27.	65,4		1830	1013	0,491	8,975	0,060	1,098	— 1,55	2837		

Wie in dem ersten Versuche findet auch hier eine beträchtliche NaCl-Retention statt; von den am Tage vor der Krise zugegebenen 10 g NaCl (i. G. 13 g NaCl) wird den ersten Tag fast nichts, am folgenden unter gleichzeitiger mäßiger Erhöhung der NaCl-Konzentration auch nur ein geringer Teil wieder ausgeschieden, wobei die Urinmenge etwas ansteigt. Der prozentuale Wert von P_2O_5 und Δ ist an diesen Tagen etwas verringert. Ob die Steigerung des NaCl-Gehaltes am Tage nach der Krisis auf die vermehrte NaCl-Zufuhr oder die einsetzende postkritische NaCl-Ausschwemmung zu beziehen ist, ist schwer zu entscheiden. Gewöhnlich setzt letztere erst am 2. Tage oder noch etwas später ein. Hier findet sie überhaupt nur in mäßigen Grenzen statt —

das NaCl-Gleichgewicht wird zwar auch schon am 4. Tage erreicht — was wohl auf Rechnung des geringen pleuritischen Exsudates zu setzen ist. Dieses blieb während des Versuches in gleichen Grenzen.

Der Urin enthielt auch hier Spuren von Eiweiß. — Das Körpergewicht stieg im Laufe der Erkrankung eher ein Minimum.

Krankengeschichte III.

W. J., Schneider, 18 Jahre, Eintritt 13. November 1906.

Vor 4 und 8 Jahren Pneumonie links. Wiederum plötzliche Erkrankung am 12. Novemb. 1906 mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Husten und Stechen. Rostfarbenes Sputum. Pneumonie des linken Unterlappens. Schwerer Verlauf, mit Nachlassen der Herzkraft; keine Ödeme. Entfieberung 19./20. November. Weiterhin normale Temperatur, selten subfebrile Steigerungen; verzögerte Rekonvaleszenz.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	E	Bemerkungen
15./16. XI.	—	39,1	1060	1013	0,152	1,612	0,140	1,484	1/4 Säule	Gleichmäßige Kost (Milch, Bouillon) enthält ca. 2,0 g NaCl, wenig Mehlspeise
16./17.		38,8 39,3	1040	1017	0,164	1,702	0,080	0,832	1/8 Säule	
17./18.		39.1 39,0	760	1018	0,082	0,622	0,087	0,661		
18./19.		39,1 39,3	1180	1018	0,152	1,795	0,110	1,298	Opal.	18. XI. 3 g NaCl extra per os
19./20.		39,1 39,0	1040	1017	0,234	2,435	0,180	1,872		19./20. Krisis, ca. 8 g NaCl extra per os
20./21.		36,5 36,7	600	1022	0,035	0,211	0,300	1,800	Opal.	
21./22.	45,5	fieberfrei	1000	1019	0,059	0,590	0,263	2,630		
22./23.		—	700	1020	0,351	2,457	0,251	1,757		
23./24.		—	900	1019	0,760	6,840	0,180	1,620		Milch u. Mehlkost
24./25.		—	1300	1019	0,865	11,255	0,163	2,119		
25./26.	45,6	—	1360	1020	0,819	11,138	0,164	2,230	Opal.	

Gleich den vorigen Versuchen wird auch hier das NaCl größtenteils retiniert, wiewohl infolge der NaCl-Zulage der prozentuale NaCl-Gehalt und die Urinmenge stieg. Von den an beiden Tagen eingenommenen 15 g NaCl erscheinen nur 4,2 g im Urin wieder. Die vermehrte NaCl-Ausscheidung setzt erst am 3. Tage nach der Krise wieder ein und übertrifft dann rasch die Aufnahme. Die Vermehrung des Harnquantums ist nicht so beträchtlich wie im 2. Versuche.

Die Phosphorausscheidung ist vor der Krise geringer wie nachher,

wie es auch bei Versuch I der Fall war. Im Urin finden wir anfangs beträchtliche Eiweißmengen, späterhin nur noch geringe.

Ödeme wurden zu keiner Zeit beobachtet, auch nicht nach der NaCl-Zufuhr. Herzmittel (Coffein) hatten nicht den geringsten Einfluß auf Wasser und NaCl-Ausscheidung.

Krankengeschichte IV.

R. G., Maler, 19 Jahre. Eintritt 18. September 1907.

Subakuter Beginn und Stechen auf der Brust. — Pneumonie links hinten unten. Mittelschwerer Verlauf. 21./22. September Krise, später noch leichte Temperaturerhöhungen. Sonst ungestörte Rekonvaleszenz.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Δ	A	E	Bemerkungen
20./21. IX.	55,2	39,4	600	1023	0,047	0,281	2,466	14,798	— 1,47	882	Trübung	Gleichmäßige Kost (Milch, Bouillon) enthält i. G. ca. 3 g NaCl.
21./22.		38,2 39,1	1330	1018	0,047	0,624	—	—	— 1,31	1742		21./22. Krise. id. + 8 g NaCl.
22./23.	54,3	38,1 37,6	950	1018	0,035	0,333	1,348	12,810	— 1,28	1216		id. + 10 g NaCl.
23./24.	54,0	37,3 37,6	1600	1020	0,527	8,432	0,776	12,425	— 1,44	2304		Mehlmilchkost.
24./25.		37,4 37,2	1450	1015	0,814	12,683	0,509	7,385	— 1,20	1740		
25./26.		fieberfrei	1450	1020	0,608	8,816	—	—	— 1,58	2291		
26./27.			1000	1020	0,947	9,470	—	—	— 1,56	1560		

In diesem Falle reagiert der Organismus auf die am Tage vor und nach der Krise gegebene NaCl-Zulage nur sehr wenig, die NaCl-Konzentration sinkt sogar noch und Δ nimmt gleichfalls etwas ab, die Gesamtleistung der Nieren dagegen zu, alles wohl eine Folge der erhöhten Urinmenge. Am 2. Tage nach der Krise erscheint das Kochsalz wieder in normaler Konzentration; am gleichen Tage fällt auch der prozentuale Gehalt an N (d. h. hauptsächlich $\hat{U}$) beträchtlich ab; daher sind auch hier die Schwankungen von Δ nicht sehr ausgesprochen. Zugleich mit dem NaCl-Gehalt steigt auch die Urinmenge.

Im Urin findet sich etwas Eiweiß. Das Körpergewicht nimmt um eine Kleinigkeit ab.

Krankengeschichte V.

P., Krankengeschichte fehlt. — Pneumonie.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N %	N g	⊿	A	E	Bemerkungen
15./16. XII.			340	1014	0,059	0,198	0,067	0,228	1,750	5,95	— 1,39	483	ø	Gleichmäßige Kost. 16. XII. 20 g Na_2HPO_4 in 200 ccm Wasser.
16./17.			400	1018	0,211	0,844	0,372	1,488	1,620	6,480	— 1,45	580	ø	16./17. Entfieberung
17./18.			980	1021	0,269	2,637	0,174	1,705	1,564	15,327	— 1,55	1519	ø	
18./19.			900	1020	0,491	4,419	0,152	1,368	1,235	11,115	— 1,34	1206	ø	
19./20.			1100	1020	0,913	10,043	0,146	1,606	1,033	11,363	— 1,50	1650	ø	

Der Stuhl vom 15. Dezember enthält 0,106 g NaCl, vom 16. Dezember 0,071 g, vom 17. Dezember 0,211 g NaCl.

Statt des NaCl waren in diesem Versuche 20 g Na_2HPO_4 gegeben worden. Die prozentuale P_2O_5-Ausscheidung stieg daraufhin an, über die Norm, doch wurde bei der geringen Urinmenge nicht mehr P_2O_5 abgegeben als unter gewöhnlichen Umständen. Gleichzeitig wurde auch ein mäßiges Steigen des NaCl-Gehaltes konstatiert, was ebenso wie am folgenden Tage noch kaum auf den Fieberabfall zurückzuführen ist. Die eigentliche postkritische Ausschwemmung zeigt sich auch erst am 2. Tage nach der Krise. ⊿ wird nur wenig beeinflußt, was wohl von der verminderten % N-Ausscheidung abhängt, da der NaCl- und P_2O_5-Gehalt an und für sich eine größere Erniedrigung veranlassen müßten. Während des ganzen Versuches ist ⊿ überhaupt nur verhältnismäßig geringen Schwankungen unterworfen.

Der Urin wurde stets eiweißfrei gefunden. — In einem anderen Falle wurde die drei Tage nach der Entfieberung eingeführte gleiche Quantität Na_2HPO_4 bis zum nächsten Morgen ohne Steigerung der Urinmenge fast quantitativ wieder abgegeben, unter gleichzeitigem Absinken der prozentual ausgeschiedenen NaCl-Menge.

Krankengeschichte VI.

X. St., Taglöhner, 27 Jahre. Eintritt 29. Oktober 1906.

Am 27. Oktober Schüttelfrost, Stechen auf der Brust. Rostfarbenes, eiweißhaltiges Sputum. Pneumonie rechts unten. 1./2. November Pseudokrise, 2./3. Krise, normale Rekonvaleszenz (s. Tab. S. 411).

Dieser Versuch unterscheidet sich von den übrigen dadurch, daß von Anfang an eine hohe Kochsalzkonzentration des Urins bestand und erhalten blieb, was bisher kein einziges Mal — mehrere hier nicht mitgeteilte Fälle eingerechnet — vorgekommen ist; außerdem ist die täglich zugeführte NaCl-Menge größer als in den übrigen Versuchen; ob durch die stärkere Belastung der Nieren die vermehrte NaCl-Ausscheidung hervorgerufen ist, ist unsicher; es ist dies bisher der einzige positive Versuch für diese Annahme.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	E	Bemerkungen
29./30. X.		38,5	1040	1018	0,690	7,800		NaCl-freie Kost + Bouillon (enth. 1,5 g NaCl) + 10 g NaCl p. d. = 11,5 g NaCl p. d.
30./31.		39,2 39,4	1220	1018	0,678	8,160	Trüb.	
1./2. XI.		38,0 39,6	1420	1018	0,585	8,300	Trüb.	
2./3.	54,0	36,7 36,3	1220	1022	0,491	5,970		2./3. X. Krise.
3./4.		fieberfrei	1200	1017	1,090	13,080	ø	
4./5.	52,0		1460	1014	1,020	16,700		
5./6.	54,5		1840	1012	1,300	23,920	Trüb.	
6./7.			1660	1014	1,200	19,900		
7./8.			1520	1013	0,840	12,76	ø	

Eine NaCl-Retention findet immerhin auch statt und der prozentuale NaCl-Gehalt sinkt konstant bis zur Krise, die unmittelbar von der beginnenden Ausschwemmung gefolgt ist, was sonst auch nicht eintritt. Die Polyurie ist nur gering wie in den meisten anderen Fällen.

Im Urin fand sich stets etwas Eiweiß.

Hier wäre ein 2. Versuch anzuschließen, der sich allerdings nur auf wenige Tage erstreckt. Es handelt sich gleichfalls um eine Pneumonie.

L. M., 17 Jahre.

Datum	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	E	Bemerkungen
5./6. XI.	38,5 39,1	740	1016	—	—	Trüb.	Tägliche Einnahme 11,5 g NaCl. Wasser nach Belieben.
6./7.	36,9 37,6	580	—	0,117	0,690		6./7. XI. Krisis.
7./8.	fieberfrei	800	1019	0,185	1,488		
8./9.		1580	1023	0,600	9,480		
9./10.		3020	1012	1,400	42,28		

Das Bemerkenswerte ist hier die ganz enorme NaCl-Ausschwemmung von 42 g am letzten Tage der Beobachtung, die nur durch gleichzeitige große Wasserausscheidung ermöglicht werden konnte. Der prozentuale NaCl-Gehalt vor Eintreten der „Chlorkrise" ist auch hier eher größer als bei den sonstigen Versuchen.

Krankengeschichte VII.

A. H., Eisengießer, 18 Jahre. Eintritt 22. Dezember 1907. 1902 Lungenentzündung. Am 17. Dezember 1907 plötzlich mit Schüttelfrost, Müdigkeit, Husten erkrankt. Pneumonie rechts oben. Mittelschwerer Verlauf. 25./26. Dezember Krise, tags darauf noch einmal mäßige Temperatursteigerung, dann fieberfrei. Ungestörte Rekonvalescenz. Am 29. Dezember noch ganz geringer Schatten über der rechten Lunge im Röntgenbild.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N %	N g	Δ	A	E	Bemerkungen
22./23. XII.	—	40,1	990	1027	0,152	1,505	0,125	1,138	1,874	18,553	— 1,59	1574	ø	Gleichmäßige Kost (Milch), enthält ca. 2,5 g NaCl. Wasser nach Belieben.
23./24.	65,0	38,7 40,1	1300	1025	0,211	2,743	0,088	1,144	2,019	26,247	— 1,69	2192	ø	23. XII. 10 g NaCl + 3 × 0,3 Theocin per os.
24./25.		38,8 40,3	1060	1025	0,140	1,484	0,076	0,806	2,212	23,447	— 1,83	1940	ø	25. XII. Milch. Bouillon, enthält ca. 5,5 g NaCl.
25./26.		38,2 40,0	1000	1020	0,222	2,220	0,078	0,780	2,167	21,670	— 1,78	1780	ø	25. XII. 20 g Na_2HPO_4 — 3 × 0,3 Theocin.
26./27.		37,4 38,5	1050	1023	0,246	2,583	0,152	1,596	2,218	23,289	— 2,19	2300	ø	26./27. Krise.
27./28.		36,6 36,6	1050	1024	0,399	4,190	0,198	2,079	1,677	17,609	— 1,85	1943	ø	Gleiche Kost + Mehlspeise.
28./29.		fieberfrei	800	1025	1,041	8,830	0,199	1,592	1,700	13,597	— 2,03	1624	ø	
29./30.	64,8		1220	1023	1,147	13,989	0,225	2,745	1,302	15,884	— 1,92	2342	ø	Gleiche Kost + Fleisch.
30./31.			820	1023	1,100	9,018	0,238	1,952	1,280	10,493	—,1,63	1337	ø	

Um die Wirkung von Diureticis auf die NaCl-Abgabe zu prüfen, hatte der Patient zu den 10 g NaCl noch 3 × 0,3 g Theocin erhalten. Urinmenge, prozentuale und Gesamt-NaCl-Ausscheidung stiegen an, aber nicht höher wie in den Versuchen ohne Theocin. Der P_2O_5-Gehalt sank sogar etwas, N stieg etwas. Demgemäß waren auch Δ und die Gesamtleistung der Nieren erhöht. — Auf die Einnahme von $Na_2HPO_4 + 3 \times 0,3$ Theocin wurde nur mit einer geringen Erhöhung des prozentualen NaCl-Gehaltes reagiert, Δ und der Valenzwert sanken eine Spur.

Die vermehrte NaCl-Ausscheidung beginnt hier schon am Tage nach der Krise ohne Änderung der Urinmenge.

Der Urin blieb andauernd eiweißfrei.

Krankengeschichte VIII.

A. K., Arbeiter, 14 Jahre. Eintritt 12. Juni 1907.

1900 Lungenentzündung. Am 8. Juni 1907 unter Schüttelfrost, Kopfschmerz, Hustenreiz und Stechen auf der linken Brustseite erkrankt. Herpes labialis. Sputum glasig, grünlich. Pneumonie links unten. Meningismus. Ziemlich schwere Erkrankung. Krise 13./14. Juni; Temperatur dann normal. 21. Juni nur mehr geringe Dämpfung. Ungestörte Rekonvaleseenz.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	Δ	E	Bemerkungen
12./13. VI.		40,0 39,2	>600	1025	0,152	—	0,375	—	—	Trübung Cyl.	Gleichmäßige Kost (Suppe, Milch) enthält ca. 3,0 g NaCl. Gesamtflüssigkeitsmenge ca. $2^1/_2$ l p. d.
13./14.		38,0 38,8	1100	1018	0,035	0,385	0,259	2,849	—	—	13./14. Krise.
14./15.		37,2 37,1	1420	1013	0,070	0,994	0,107	1,519	— 1,02	Trübung	
15./16.	39,0	normal	1220	1013	0,375	4,575	0,056	0,683	—1,085	—	15. VI. 10 g NaCl + 3 × 0,3 Theocin per os.
16./17.			>650	1017	—	—	—	—	—	—	Gleiche Kost + etwas Mehlspeise.
17./18.			1200	1015	0,597	7,164	0,100	1,200	—	—	
18./19.	39,4		2000	1016	0,562	10,397	0,112	2,072	—	ø	

Dieser Versuch verläuft analog dem vorangehenden, obwohl das Kochsalz + Theocin erst am Tage nach der Krise eingeführt worden war. Von den 13 g NaCl werden noch fast $^2/_3$ retiniert, Δ steigt trotz der Erhöhung der % NaCl-Abgabe nur unerheblich, was mit der verminderten P_2O_5-Ausscheidung im Einklang steht und auch wohl für geringere % N-Abgabe spricht.

Der Urin enthält längere Zeit etwas Eiweiß.

In einem weiteren Falle war bei ähnlicher Versuchsanordnung (6 g NaCl + 2 × 0,3 g Theocin 2 Tage vor der Krise gegeben) gleichfalls nur ein minimales Steigen der prozentualen NaCl-Menge, bei gleichbleibender Tagesmenge zu konstatieren. Da der Versuch sonst nichts Bemerkenswertes bietet, wird er nicht weiter angeführt.

Krankengeschichte IX.

M. F., Kellnerin, 23 Jahre. Eintritt 14. Dezember 1906.

Am 8. Dezember 1906 plötzlicher Beginn der Erkrankung mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Stechen auf der rechten Seite und gelb-

lichem Auswurf, Pneumonie der ganzen rechten Lunge. Mittelschwerer Verlauf. Krise vom 15./16. Dezember. Rekonvalescenz durch beiderseitige Parotitis verzögert, Dämpfung bis 22. Dezember nachweisbar. Temperatur zeigt ab und zu noch subfebrile Schwankungen. Stechen und Rasseln bis zum Austritt (25. Januar) in geringem Maße vorhanden. Kein Exsudat.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl		P_2O_5		N		Δ	A	E	Bemerkungen
					%	g	%	g	%	g				
15./16. XII.	48,5	39,1	1160	1018	0,082	0,951	0,073	0,847	2,047	23,745	— 1,53	1775	Spur	Gleichmäßige Kost (Milch. Bouillon).
16./17.		37,1 37,9	1040	1025	0,421	4,378	0,105	1,092	1,904	19,802	— 1,85	1924	„	15./16. Krisis. 16. XII. 10 g NaCl + 1,0 Diuretin.
17./18.		37,4 37,9	480	1025	0,562	2,696	0,230	1,104	1,896	9,102	— 1,98	950	„	
18./19.	49,0	37,5 37,2	600	1025	0,562	3,372	0,253	1,518	1,736	10,416	— 1,89	1134	„	Vermehrte Kost.
19./20.		37,5 37,7	580	1020	0,679	3,938	0,193	1,119	1,011	5,864	— 1,64	951	„	
20./21.	48,5	36,0 36,0	1280	1015	0,304	3,891	0,068	0,864	0,638	8,166	— 0,67	858	„	

Der Stuhl vom 16. Dezember enthält 0,077 g NaCl, vom 17. Dezember 0,254 g NaCl.

Statt des Theocins wurde hier Diuretin zusammen mit 10 g NaCl eingenommen, mit dem gleichen Effekt wie bei den Theocinversuchen. Die prozentuale und absolute NaCl-Menge stieg an, doch wurde immer noch der größte Teil retiniert. P_2O_5 stieg gleichfalls etwas, N sank. Δ wurde dementsprechend erhöht gefunden. Die Ausscheidung von NaCl nach der Krise verzögert sich, wohl infolge der hinausgeschobenen Rekonvalescenz.

Im Urin wurden stets geringe Eiweißmengen gefunden.

Krankengeschichte X.

K. L., Komptoristin, 21 Jahre. Eintritt 18. Juni 1907.

Erkrankung am 11. Juni 1907 mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Husten ohne Auswurf. Seit 16. Juni heftiges Stechen in der rechten Brustseite. Auswurf eitrig-schleimig, nicht rostfarben, enthält reichlich Eiweiß. Pneumonie rechts unten. Mittelschwerer Verlauf. 23. Juni Pseudokrise; 25./26. Juni halbkritischer Abfall. Noch tägliche Temperatursteigerungen, sonst fortschreitende, allerdings ziemlich langsame Rekonvalescenz.

Um den Einfluß einer reinen Wasserzufuhr zu studieren, erhielt die Patientin, die ohnehin schon reichlich trank, am 22. Juni noch ca. 1500 ccm Wasser extra. Daraufhin trat nun eine bedeutend erhöhte

Wasserausscheidung ein; trotzdem wurde damit nur ungefähr 0,5 g NaCl mehr aus dem Körper entfernt, da der prozentuale NaCl-Gehalt noch weiter sank. Dasselbe Verhalten zeigte die Phosphorsäure. Δ nahm stark ab, der Valenzwert vergrößerte sich nur wenig im Vergleich zu den ersten Versuchstagen.

Datum	Körpergewicht	Temp.	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	Δ	A	E	Bemerkungen
18./19. VI.	53,0	39,5	>150	—	1,041	—	0,245	—	—	—	Trübung Cyl. ø	Gleichmäßige Kost (Milch, Bouillon, Mehlspeise).
19./20.	52,5	40,0 40,0	880	1012	0,445	3,916	0,163	1,434	— 1,12	986	ø	Reichliche Flüssigkeitsaufnahme.
20./21.	50,8	38,7 39,5	820	1015	0,140	1,148	0,087	0,713	— 1,23	1009		
21./22.	50,7	38,5 39,9	240	1022	0,082	0,197	0,241	0,587	— 1,62	389		
22./23.	50,6	38,6 39,8	1520	1010	0,047	0,711	0,069	1,049	— 0,78	1186	ø	Trinktag. 1½ l Wasser, extra aufgenommen
23./24.	50,1	38,5 40,0	600	1023	0,035	0,181	0,194	1,164	— 1,14	684	ø	
24./25.	50,1	38,5 40,0	500	1024	0,351	1,755	0,198	0,990	— 1,63	815		24. Trinktag + 10 g NaCl.
25./26.	50,2	39,1 39,3	480	1016	0,924	4,435	0,057	0,274	— 1,19	571		Krise 25./26. VI.
26./27.	50,0	38,0 37,6	400	1020	0,339	1,356	0,171	0,684	— 1,39	556	ø	
27./28.	49,8	36,7 37,8	800	1023	0,620	4,960	0,181	1,504	— 1,56	1248		
28./29.	49,5	37,3 37,4	500	1028	1,275	6,375	0,212	1,060	— 2,00	1000		

Zwei Tage später erhielt die Patientin die gleiche Wassermenge, dazu aber noch 10 g NaCl. Das Resultat war, daß die Urinmenge nicht stieg, sich sogar noch etwas verringerte; die NaCl-Steigerung war am gleichen Tage ziemlich gering, stärker am folgenden, wo ein Urin von normaler NaCl-Konzentration ausgeschieden wurde. Da die Patientin außer den 10 g NaCl noch täglich ca. 3—4 g NaCl aufnahm, war die Retention immer noch beträchtlich. Daß die hohen NaCl-Zahlen auf den Versuch zurückzuführen sind, zeigt das erneute Absinken derselben am 3. Tage, dem erst die regelmäßige Ausschwemmung folgt. Mit der Vermehrung der NaCl-Abgabe am 25. Juni sinken gleichzeitig P_2O_5 und Δ, die beide am nächsten Tage im Gegensatze zu der NaCl-Verminderung wieder ansteigen. Das hervorstechendste Moment an dem Versuche ist jedenfalls die gesteigerte H_2O-Ausfuhr ohne gleichzeitige NaCl-Ausfuhr bei reiner H_2O-Zufuhr, ihr Ausbleiben bei H_2O + NaCl-Zufuhr.

Der Urin zeigte sich meistens eiweißfrei. — Das Körpergewicht sank anfangs stärker, später nur in geringem Maße und während des zweiten Versuches blieb es auf der gleichen Höhe.

Durch diesen Versuch ist bewiesen, daß die NaCl-Retention der primäre Vorgang ist, die Wasserretention der sekundäre.

Der Übersicht halber seien die aus den mitgeteilten Untersuchungen gewonnenen Resultate nochmals zusammengestellt.

Wir haben gesehen, daß bei allen Patienten eine ausgesprochene Retention von Kochsalz besteht, infolge deren die NaCl-Ausscheidung im Urin bis auf kleinste Mengen herabsinken kann. Bei einmaliger Zulage von 10 g Kochsalz tritt in der Regel nur eine geringe Erhöhung des prozentualen sowie des Gesamt-NaCl-Gehalts ein; sie ist jedoch nie so intensiv, daß nicht der größte Teil des NaCl im Organismus zurückbehalten wird. Eine Steigerung der Urinmenge ist nur in einzelnen Fällen zu konstatieren; das spezifische Gewicht zeigt infolgedessen meistens nur unbeträchtliche Schwankungen. Eine Beeinflussung der Kochsalz- und Wasserausscheidung durch Theocin oder Diuretin ist im Vergleich zur Zufuhr von Kochsalz allein nicht zu erkennen. — Abnorm gesteigerte Wasserzufuhr allein vermag trotz Vermehrung des Urins keine merkliche NaCl-Ausfuhr auszulösen (Fall X); gleichzeitige NaCl-Zufuhr verhindert auch die vermehrte Wasserabgabe durch den Urin, bei Retention von Kochsalz.

Das Verhalten der Phosphorausscheidung läßt keine definitiven Schlüsse zu; vor und während der Krise scheint häufig die relative und absolute Menge verringert zu sein; doch ist zu bedenken, daß die Tagesmengen großen Schwankungen unterworfen sind. Eine einmalige Gabe von 20 g Na_2HPO_4 beeinflußt während des Fiebers die Gesamtphosphorausscheidung nicht (VII), vermag aber in einem anderen Falle (V) einen Einfluß auf den prozentualen Phosphorgehalt des Urins auszuüben. Auch hier bleibt Theocin ohne Wirkung. — Auffallend ist immerhin, daß in einer Reihe von Fällen (I, II, VII, VIII, X), in welchen der Prozentgehalt an NaCl durch die plötzlich gesteigerte NaCl-Zufuhr künstlich erhöht wurde, am gleichen Tage der Prozentgehalt an P_2O_5 trotz ungefähr gleichbleibender Urinmenge Tendenz zum Sinken zeigt, die einige Male sogar recht deutlich zutage tritt.

Die Ausschwemmungsperiode des NaCl setzt in der Regel nicht sofort mit der Entfieberung ein, sondern erst zwei bis drei Tage nach Ablauf derselben. Sie wird mehr durch Steigen des prozentualen NaCl-Gehaltes als der Wassermenge besorgt. Warum in

manchen Fällen (II, VI, IX) der Beginn der NaCl-Ausschwemmung sogleich am Tage der Krise einsetzt, ist nicht zu ersehen; unmöglich ist es jedoch nicht, daß die Kochsalzgabe hierauf Einfluß ausübt.

Eine erhöhte Phosphorausscheidung, falls eine solche besteht, setzt früher als die NaCl-Ausschwemmung ein, doch ist das Verhalten auch hier nicht konstant.

Bemerkenswert ist noch, daß das Steigen des % NaCl-Gehaltes sehr häufig gleichzeitig mit dem Sinken des % N-Gehaltes einsetzt. Ein ähnliches Verhalten zeigt der %-Wert für N am zweiten Versuchstage von Fall I.

Dem Verhalten von NaCl, P_2O_5 und N entsprechend sind auch mit Ausnahme des Wasserversuches in Fall X keine übermäßigen Ausschläge von Δ in der Retentions- und Ausschwemmungsperiode, sowie an den Kochsalztagen zu verzeichnen. — Die Valenzwerte schwanken so sehr, daß keine Schlüsse aus ihnen gezogen werden können; eine dauernde Verminderung ist während der Retentionsperiode jedenfalls nicht zu konstatieren.

Dieses eigentümliche Verhalten des NaCl-Stoffwechsels bei Pneumonie hatte schon eine Reihe von Autoren dazu veranlaßt, Untersuchungen über den Verbleib des NaCl und die Ursache der Retention anzustellen. Eine umfangreiche Arbeit von Garratt[1]) und die im Verlaufe der oben angestellten Untersuchungen erschienene Arbeit Schwenkenbecher's[2]) geben eine gute Übersicht über die betreffenden Verhältnisse. Die zur Beurteilung der Frage nötigsten Daten seien nochmals angeführt.

Die erste Vermutung über den Verbleib des NaCl äußerte Traube;[3]) er erklärte das Fehlen des NaCl im Urin durch Nichtresorption und Ausscheidung mit den Fäces. Daß mit dem Stuhl nicht mehr Chloride als unter normalen Umständen abgegeben werden, ist jedoch erwiesen. Schwarz[4]) fand in der ganzen präkritischen Periode nur 2,179 g NaCl, unregelmäßig auf die einzelnen Stühle verteilt; in eigenen Untersuchungen wurden bei drei Fällen während der Fieberzeit mit einer Ausnahme von 0,427 g nur Schwankungen zwischen 0,071 und 0,211 g NaCl im einzelnen Stuhl festgestellt. In der Rekonvalescenz wurden ähnliche niedrige Zahlen

1) Garratt, Med. chirurg. Transactions 87, 163, 1904. Siehe dort auch die hier nicht erwähnte Literatur.

2) Schwenkenbecher, Medizinische Klinik 1907, Nr. 28 u. 29.

3) Traube, Die Krankheiten des Resp.- u. Zirkulat.-Apparates. Berlin, 1867. Cit. bei Garrat.

4) Schwarz, Wiener med. Blätter 1895 Nr. 49.

gefunden. Auch bei dem Normalen verursacht nach Röhmann[1]) NaCl-Zufuhr keine Steigerung (normale Ausscheidung einige Zentigramm, nach Wendt[2]) ausnahmsweise bis 0,7 g NaCl p. d.). Sogar in diarrhoischen Typhusstühlen fanden Schwenkenbecher und Inagaki[3]) nicht mehr als 0,1—0,2 g NaCl; nur Javal[4]) beobachtete bei nephritischen Diarrhoikern nach größeren NaCl-Gaben bis 3—4 g NaCl in den Fäces.

Die NaCl-Menge im Schweiße Fiebernder berechnen Schwenkenbecher und Spitta[5]) auf stets weniger als 1 g p. d., bei Gesunden in Bettruhe auf 0,3—0,5 g p. d. Auch während einer Pneumoniekrise trat nur eine Steigerung von 0,49 auf 0,64 g NaCl ein.

Die im Auswurf herausbeförderte NaCl-Menge ist ebenfalls gering. Nach v. Terray[6]) beträgt der Verlust durch das Sputum 0,3—0,5 g NaCl p. d., nach Hutchinson[7]) nicht über 0,3 g. Schwarz fand in einem Falle vor der Krise 0,470 g NaCl, nachher 0,534 g. Der prozentuale Gehalt an NaCl scheint gemäß der Herkunft des Auswurfs bei Pneumonie meist verhältnismäßig hoch zu sein. (Nach Sabrazès[8]) 0,515%, nach Beale[9]) 0,592, 0,437%, in einem dritten Falle 0,478, 0,425, 0,384% NaCl; in einem eigenen nur 0,129 und 0,304% NaCl. Nach Röhrich und Wiki[10]) steigen die Werte im Laufe der Erkrankung und der Rekonvalescenz an, von 0,42 auf 1,14% NaCl). Bei den geringen Sputummengen der Pneumoniker ist im Vergleich zu den großen retinierten NaCl-Werten also auch dieser Faktor zu vernachlässigen.

Nachdem also bewiesen war, daß das Kochsalz resorbiert und retiniert wird, kam die Frage auf den mutmaßlichen Ort der Retention. Analog dem Verschwinden von NaCl im Urin bei der Ansammlung von Exsudaten in Körperhöhlen glaubte man den fehlenden Teil im pneumonischen Exsudat wiederfinden zu können. Redtenbacher und Beale, letzterer auf Grund einer vergleichenden

1) Röhmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1, 513, 1880.

2) Wendt, Skand. Archiv f. Physiol. 17, 211, 1905.

3) Schwenkenbecher u. Inagaki, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 53, 365, 1905.

4) Javal, Compt. rend. soc. Biol. 55, 927, 1903.

5) Schwenkenbecher u. Spitta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 284, 1907.

6) v. Terray, Zeitschr. f. klin. Med. 26, 346, 1894.

7) Hutchinson, Journal of pathol. and bakt. 5, 406, 1899. Ref. Maly 29, 726, 1899.

8) Sabrazès, Compt. rend. soc. Biol. 53, 644, 1901.

9) Beale, Med. chir. Transactions 35, 325, 1852.

10) Röhrich u. Wiki, Revue méd. de la Suisse Rom. 20, 312, 1900.

Bestimmung des % NaCl-Gehaltes gesunder und hepatisierter Lunge (0,143 % zu 0,259 % und 0,255 % NaCl) und der hohen NaCl-Werte des Sputums, vertraten diese Ansicht. Es wurde noch eine Reihe weiterer Bestimmungen ausgeführt, die zum Teil recht beträchtlich unter sich abweichen; so berechnete v. Terray auf 1 g Tr. S. 0,020 und 0,029 g NaCl gegen 0,027 und 0,034 der pneumonischen Lunge. Hutchinson erhielt als Mittel von sechs pneumonischen Lungen 0,019, von drei normalen 0,014 g NaCl (auf 1 g Tr. S.); Jarisch[1]) fand in einem Falle 0,286 gegen 0,307 g (auf 1 g Asche), Meillère[2]) 0,420 gegen 0,216 % NaCl. In eigenen Pneumonielungen 0,215, 0,253, 0,354 % NaCl gefunden gegen 0,235, 0,344, 0,305 % NaCl in gesunden Lungenteilen. Berechnet man das Mittel aus allen verfügbaren Zahlen, so erhält man für die pneumonischen Lungen 0,343 % NaCl aus 14 Bestimmungen (auf das frische Gewebe bezogen), für die normalen 0,331 % NaCl aus 10 Bestimmungen, also eine recht geringfügige Differenz. Die Unterschiede der einzelnen Beobachtungen sind häufig größer. Da man mit der Vermehrung des absoluten Gewichtes der pneumonischen Lunge zu rechnen hat, so ist es eigentlich selbstverständlich, daß sie im ganzen mehr NaCl als die gesunde enthält.

In unseren Fällen waren diese Differenzen zufällig gering und betrugen nur ungefähr 2 g NaCl, wogegen v. Terray in seinen Fällen Unterschiede von 4,5 und 7,5 g NaCl fand; die pneumonische Infiltration war hier auch sehr ausgedehnt. — Es findet also schon eine Ansammlung von NaCl in der erkrankten Lunge statt, aber nur insoweit, als kochsalzreiches seröses Exsudat in die Alveolarräume übertritt.

Daß keine Abhängigkeit der NaCl-Retention von der Ausdehnung des Prozesses besteht, worauf schon ältere Autoren hinwiesen, läßt sich auch mit Hilfe des Röntgenbildes erkennen. Es sei an dieser Stelle bemerkt, daß die Aufhellung des Schattens nicht mit dem Beginn der Ausschwemmung des NaCl zusammenzufallen braucht. Auch das völlige Verschwinden des Schattens trifft nicht unbedingt mit dem Schlusse der „Chlorkrise" überein.

Endlich wurden noch einzelne Organe und Gewebe auf ihren NaCl-Gehalt untersucht, in der Hoffnung, hier das retinierte NaCl entdecken zu können. So finden wir bei Hutchinson für den

---

1) Jarisch, Wiener med. Jahrbücher 1877 p. 39.

2) Meillère, Compt. rend. soc. Biol. 53, 346, 1901. Cit. Achard und Loeper.

Herzmuskel des Gesunden 0,180 % NaCl (auf frische Substanz berechnet) gegen 0,196 % (Mittel von vier Fällen), bei Garratt[1]) 0,165 % gegen 0,167 % des Pneumonikers. Für die Leber werden von Hutchinson 0,136—0,272 % gegen 0,140—0,250 % NaCl angegeben, für den Musc. biceps 0,061 gegen 0,117 % NaCl. Aus diesen spärlichen Analysen — die Zahlen Moraczewski's[2]) schwanken auch hier zu auffallend — lassen sich noch keine Schlüsse ziehen; eine bedeutende Vermehrung von NaCl ist jedenfalls aus ihnen nicht abzuleiten. Die Normalzahlen sind auch derartigen Schwankungen unterworfen, daß Schwenkenbecher beizupflichten ist, wenn er es für denkbar hält, daß bei den kleinen Unterschieden, um die es sich in den einzelnen Geweben nur handeln kann, eine Chlorretention der Analyse entgeht.

Eher wäre es noch anzunehmen gewesen, einen Teil der zurückbehaltenen NaCl-Menge im Blute wiederzufinden. Es schwanken aber auch hier die Normalzahlen recht beträchtlich. Die von Landenheimer[3]), Schwarz, Loeper[4]), Runeberg[5]) bei Pneumonie gefundenen Werte beziffern sich im Mittel auf 0,59 %; einzelne fallen sogar unter die recht niedrig gegriffene Mittelzahl Violas[6]) von 0,51 % NaCl. Nach Loeper und Moraczewski findet auch während der Krise und späterhin keine nennenswerte Veränderung statt, obwohl letzterer aus seinen, aus Schröpfkopfblut gewonnenen Zahlen auf eine vermehrte Ausschwemmung von NaCl in das Blut während der Rekonvalescenz schließen will.

Mit diesen Befunden stimmen auch die Zahlen für δ von Viola und Patella[7]) überein; sie fanden $\delta = -0{,}49$ bis $-0{,}52$, resp. $-0{,}55$, also subnormale Werte. Die von Loeper bei der Krise angegebene Erhöhung um 0,8°—0,9° ist so auffallend groß, daß man Zweifel an ihrer Richtigkeit hegen muß.

Aus allem scheint jedoch wenigstens das eine mit Sicherheit hervorzugehen, daß nicht eine lokale, sondern eine diffuse Aufspeicherung von NaCl stattfindet.

In dritter Linie kamen die eigentlichen Ursachen der NaCl-

---

1) Garrat, Med. chirurg. Transactions 87, 163, 1904. Siehe dort auch die hier nicht erwähnte Literatur.

2) Moraczewski, Virchow's Archiv 146, 424, 1896, ibidem 155, 11, 1899.

3) Landenheimer, Zeitschr. f. klin. Med. 21, 513, 1892.

4) Loeper, Compt. rend. soc. Biol. 54, 1307, 1904.

5) Runeberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 35, 266, 1884.

6) Viola, Cit. v. Noorden Bd. I p. 450.

7) Patella, Ref. Maly 32, 212, 1902.

Retention in Frage. Gegen die Annahme einer Temperatursteigerung als Ursache, die zuerst von Salkowski[1]) vertreten wurde, ist eingewendet worden, daß einmal nicht bei allen Pneumonien NaCl retiniert werde — in unseren Fällen fand eine Retention allerdings ausnahmslos statt — und überhaupt der Grad der Retention nicht von der Fieberhöhe abhänge. Nun findet zwar auch bei anderen, zumeist akut verlaufenden fieberhaften Erkrankungen NaCl-Aufspeicherung statt, doch ist sie selten so intensiv wie bei Pneumonie; im Malariaanfall wird sogar mehr NaCl ausgeschieden wie in dem fieberfreien Intervall, wie von verschiedenen Autoren übereinstimmend berichtet wird. Bei Typhus widersprechen sich die Resultate; manchmal wurde deutliche Retention beobachtet, manchmal fehlte sie vollkommen. Eigene Versuchsergebnisse lassen vorläufig das erkennen, daß manchmal während der Continua eine intensive Retention besteht, ohne daß jemals so niedrige prozentuale und absolute NaCl-Werte im Urin wie bei Pneumonie auftreten; zur Zeit der absteigenden Fieberkurve wird hingegen die ganze eingeführte NaCl-Menge, häufig noch mit einem Plus, das aus retiniertem NaCl stammte, wieder ausgeschieden. Dabei waren Urinvermehrung und Erhöhung des % NaCl-Gehaltes meist in gleicher Weise beteiligt. Reichliche Wasserzufuhr scheint in beiden Stadien fördernd auf die NaCl-Elimination einzuwirken, entgegen dem Verhalten bei Pneumonie. Für Schlußfolgerungen sind die Resultate noch zu wenig zahlreich. — Eine endgültige Entscheidung der Frage, ob dem Fieber eine ursächliche Bedeutung zukommt, wird sich nur auf experimentellem Wege entscheiden lassen. Die einzigen in dieser Richtung angestellten Versuche Hutchinson's[2]) an Pneumonie infizierten, fiebernden Kaninchen führten allerdings keine NaCl-Retention herbei.[3])

1) Salkowski, Virchow's Archiv 53, 209, 1871.

2) l. c.

3) Anmerk. Die Arbeit von Grünbaum (Sitz.-Ber. der phys.-med. Sozietät Erlangen 1907) erschien erst nach Drucklegung dieser Arbeit. Grünbaum fand bei zwei Hunden, bei denen durch Injektionen von abgetöteten Pyocyaneuskulturen Fieber hervorgerufen worden war, Retentionen von 2,6 und 5,8 g NaCl während der Fieberperiode, die in der Nachperiode wieder ausgeschieden wurden. Die Retention ist also recht gering im Vergleich zu manchen Infektionskrankheiten. Sehr richtig ist, daß der Autor die durch Einschmelzung von Körpersubstanz freiwerdende NaCl-Menge mit in Berechnung zieht. Doch ist zu den Versuchen zu bemerken, daß es nicht angängig ist, gerade in der Fieberperiode mehr NaCl zuzuführen wie vorher und nachher (Versuch 2); bei dieser Anordnung kann auch beim Gesunden für mehrere Tage Retention eintreten. In den letzten Fiebertagen retinieren seine Hunde denn auch nicht mehr. (In Versuch 1

Röhmann[1]) nahm zur Erklärung Veränderungen in den allgemeinen Stoffwechselvorgängen an, wobei das in die Zirkulation geworfene Eiweiß mit einem entsprechenden Teil des freien NaCl in Verbindung trete und dieses so an der Ausscheidung hindere. Erst in und nach der Krise werde das NaCl, zugleich mit der Steigerung der Ü-Ausscheidung wieder frei. Röhmann beruft sich hierbei auf die Beobachtung Forster's[2]), daß im NaCl-Hunger bei reichlicher E-Zufuhr weniger Salz ausgeschieden werde als bei vollkommenem Hunger, da das NaCl durch das E in Anspruch genommen werde.

Auf eine ähnliche Annahme läuft die bei Garratt[3]) erwähnte Ansicht verschiedener Autoren hinaus, daß Cl nicht als ClNa, sondern in direkter Verbindung mit dem Eiweiß, wohl als Säurealbuminat zurückgehalten werde. — Dieser Hypothese steht gegenüber, daß das Blut während des Fiebers nicht NaCl-reicher ist als normal, im Gegenteil manchmal sogar verminderten NaCl-Gehalt aufweist. Ferner findet die verlangte postkritische N- und NaCl-Elimination nicht gleichzeitig statt und erstere fehlt überhaupt häufig ganz. Drittens braucht bei Krankheiten mit starkem Eiweißzerfall gar keine NaCl-Retention einzutreten (Typhus, Carcinom); es kann sogar vermehrte NaCl-Abgabe bestehen (Malaria).

Mehrfach wird die Ursache auch in veränderten Diffusionsbedingungen im Gewebe angenommen. So legt Hijmans von den Bergh[4]) seiner Anschauung die bekannte Tatsache zugrunde, daß das Blut seine osmotische Spannung aufrecht zu erhalten bestrebt ist. Letztere habe die Neigung, sich durch Ansammlung der Stoffwechselprodukte und relative Inkapazität der Nieren bei ungenügender Wasserausscheidung zu steigern, ohne daß ein wirklicher Nervenreiz an der Retention schuld sei. Das Kochsalz könne daher nicht aus den Geweben in die Blutbahn übergehen — das Umgekehrte sei dagegen wohl möglich — wenn der NaCl-Gehalt der Gewebe gewisse Grenzen nicht überschritten habe. — Die

am 5. Tage wohl Urinverlust.) Ferner ist ein Einfluß der Nierenschädigung unkontrollierbar, wenn er auch hier nicht gerade in die Augen fällt und sie erst bei wieder steigender NaCl-Menge bemerkt wurde.

Die Ansammlung von NaCl in bestimmten Organen infolge eines vermehrten Bedürfnisses an Katalysatoren ist eine nicht bewiesene Annahme.

1) l. c.

2) Forster, Zeitschr. f. Biol. 4, 296, 1873.

3) l. c.

4) v. d. Bergh, Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 11, 349, 1901. Ref. Maly 1901 p. 764.

Möglichkeit einer relativen Inkapazität der Nieren ist wohl in Erwägung zu ziehen; dagegen ist die Annahme einer Ansammlung von Stoffwechselprodukten noch nicht erwiesen. Die vorhandenen Zahlen für δ sprechen zum mindesten nicht dafür. Auch die als Beweis angeführte epikritische Harnstoffausscheidung findet nicht in allen Fällen statt.

Soweit sich nach den Folgerungen Moraczewskis[1]) ein klares Bild gewinnen läßt, werden nach ihm in den Geweben große Moleküle in kleine gespalten, wodurch die osmotische Spannung erhöht wird; daher seine Annahme einer Wanderung von Phosphor und Stickstoff aus den Geweben in das Blut und von Salz und Wasser in das Gewebe, sowie die Zunahme des Blutes an NaCl nach der Krise. Die gefundenen NaCl-Werte für Blut und Gewebe rechtfertigen diese Annahme jedoch nicht. Auch müßten, ginge es nach Moraczewski, während des Fiebers Phosphor und Stickstoff, später Kochsalz und Wasserausscheidung parallel verlaufen, was nicht einmal nach Moraczewski's eigenen Versuchen der Fall ist.

Der meisten Anhänger erfreut sich die Theorie, die zuerst von v. Leyden[2]) aufgestellt wurde, daß während des Fiebers eine Wasserretention stattfinde, wodurch nach Ansicht mancher Autoren auch das NaCl im Körper zurückbehalten wird. Die Terray'schen[3]) Versuche, nach denen NaCl im Sinne einer physiologischen Lösung zurückbehalten werde, sind nicht beweiskräftig, da für die insensible Wasserausscheidung die Zahlen für Gesunde eingesetzt sind. Auch die NaCl-Retention nach der Krise, während welcher nach den Leyden'schen Versuchen der größte Gewichtsverlust stattfindet, stimmt nicht recht damit überein. Nach Kraus[4]) ist durch die Stoffwechselversuche Stähelin's an Surrahunden sogar einwandfrei festgestellt, daß im Fieber keine dauernde Wasserretention stattfindet. Kraus sieht als alleinige Ursache einer Retention das Nachlassen der Herzkraft an. Ob diese Tatsache ohne weiteres auf andere Krankheiten, speziell Pneumonie übertragen werden kann, dürfte aber doch fraglich sein. Allerdings sind auch Schwenkenbecher und Inagaki[5]) auf Grund ihrer Untersuchungen an Typhuskranken der Ansicht, daß keine Wasserretention durch das Fieber hervorgerufen wird. Nur an den Koch-

1) l. c.
2) Leyden, Deutsches Arch. f. klin. Med. I 306.
3) v. Terray, l. c.
4) Kraus, v. Noorden's Handbuch I p. 635.
5) Schwenkenbecher u. Inagaki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 55 u. 56.

salztagen wurde eine geringe Wassermenge zurückgehalten, die aber am folgenden Tage wieder eliminiert wird. Bei der konstanten NaCl-Retention der Pneumoniker wäre daher eine Wasserretention für die Dauer der NaCl-Retention verständlich. Im Leber- und Muskelgewebe findet sie nach Schwenkenbecher und Inagaki allerdings nicht statt. Soviel Wasser wird bei der Pneumonie jedenfalls retiniert, als zur Exsudatbildung nötig ist. Daß außerdem noch Wasser retiniert wird, dafür sprechen trotz der Angaben der ebengenannten Autoren die Gewichtsbestimmungen an Pneumonikern (v. Leyden, Garnier und Sabaréanu, eigene), in denen häufig ein Gleichbleiben oder nur geringes Sinken während der Fieberdauer konstatiert wurde. Auch unser Versuch X kann in demselben Sinne verwertet werden. Doch sind zur Entscheidung noch genaue Versuche im Respirationsapparate erforderlich. Sehr zu berücksichtigen ist auch die von Schwenkenbecher neben anderem angenommene Änderung in der Verteilung der Wasserausfuhr.

Die Retention von NaCl als primären Vorgang nehmen auch französische Autoren, Achard und Laubry[1]) sowie Marie[2]) an.

Schwarz[3]) sieht unter Voraussetzung einer relativen Niereninsufficienz in der vermehrten P_2O_5-Ausscheidung vor der Krise die Ursache einer vikariierenden NaCl-Retention in den Geweben und führt als Beweis Blutuntersuchungen bei Fiebernden an, in denen einem niederen P_2O_5-Gehalt ein erhöhter NaCl-Gehalt entspricht. Damit stimmt die häufige Retention von Phosphor, die in unseren Versuchen und auch von anderen Autoren gefunden wurde, nicht überein; auch sind die von Schwarz angeführten NaCl- und P_2O_5-Untersuchungen des Blutes zu wenig zahlreich und die Unterschiede zu geringwertig, als daß sie beweisend wären.

Als Gegenstück zu dieser Anschauung wäre die von Limbeck[4]) konstatierte P_2O_5-Abnahme im Urin während des Malariaanfalles anzuführen, welche die gesteigerte Chloridurie vielleicht als Verdrängungserscheinung zur Folge habe.

Die letztgenannten Ansichten leiten zu der von Labbé[5]) und Laubry[6]) vertretenen über, auf deren Möglichkeit auch schon Röhmann und van den Bergh hinwiesen. Labbé läßt die

1) Achard u. Laubry, Sémaine méd. 1902 p. 165, 215. — Gaz. hebd. de méd. et de chir. 49, 589, 1902.

2) Marie.

3) Schwarz, l. c.

4) Limbeck, Wiener med. Wochenschr. 1894 Nr. 50.

5) Labbé, Thèse de Paris 1903.

6) Laubry, Thèse de Paris 1903.

Wahl zwischen einer klinisch latenten Alteration des Nierenfilters und der Möglichkeit einer vom anatomischen Gesichtspunkte aus funktionellen Ursache. Laubry spricht sich offen für eine relative Niereninsufficienz aus und zieht als Vergleich die relative Insufficienz bei Nachlassen der Herzkraft herbei; sie rühre von einem Zirkulationsfehler her, hervorgerufen durch vasomotorische Störungen oder durch spezifische Retention in den Geweben; eine organische Nierenläsion, wie dies Klees[1]) und A. Fraenkel[2]) auf Grund des anatomischen Befundes tun, wird nicht angenommen.

Betrachten wir die vorliegenden Untersuchungen von diesem Standpunkte aus, so ergibt sich eine Reihe von Punkten, die dafür, eine Reihe, die dagegen sprechen.

1. Vergleichen wir die verminderte Wasserausscheidung durch den Urin mit dem Zustande bei allgemeiner Stauung durch Herzinsufficienz, so finden wir dieselbe auch dort; hier darf sie jedoch ungezwungener durch die vermehrte Wasserabgabe durch Lungen und Haut und die Exsudatbildung erklärt werden. Daß außerdem mit dem NaCl Wasser retiniert wird, ist, wie oben erwähnt, zwar wahrscheinlich, allerdings noch nicht exakt bewiesen. Auch fehlt in unseren Versuchen die Ödembildung vollkommen. Der von Laubry erwähnte Fall von lokaler Ödembildung nach subkutaner NaCl-Infusion dürfte nicht überzeugend sein. Ob durch langedauernde, außergewöhnlich große NaCl-Dosen auch bei Pneumonie ein Ödem hervorgerufen werden kann, ist noch nicht versucht. Möglicherweise sind Gefäßveränderungen hier ausschlaggebend. Hinzuweisen ist hier auf die Ödembildung bei Säuglingen mit Magendarmstörungen, die bei anscheinend intakten Nieren auf NaCl-Zufuhr gelegentlich beobachtet wurde.

Das häufig beträchtlich erhöhte spezifische Gewicht und die großen Werte für Δ ist beiden Zuständen gemein.

Verminderung von NaCl findet hier wie dort statt; auch auf größere NaCl-Zulagen wird in beiden Fällen nur ungenügend reagiert.

Daß die NaCl-Retention bei Pneumonie jedoch nicht durch eine einfache Stauung hervorgerufen ist, dafür sprechen einmal die erfolglosen Versuche mit diuretischen Mitteln, die gerade dort die besten Erfolge erzielen; dann die Tatsache, daß Herzmittel die Wasser- und NaCl-Ausscheidung nicht im mindesten beeinflussen.

2. Auch in bezug auf die akuten Nierenerkrankungen ergeben sich einige Vergleichspunkte. Ihr Verhalten auf NaCl-Zufuhr ist

1) Klees, cit. Garrat.

2) A. Fränkel, Charité-Annalen 2, 320, 1875.

zwar wechselnd; es gibt unter ihnen auch Fälle, in denen eine stärkere Belastung der Nieren eine Verminderung der Arbeitsleistung verursacht. Ein ähnliches Verhalten finden wir in Versuchen S. Weber's[1]) an chromvergifteten Hunden, in denen besonders nach N-Zufuhr die Insufficienz der NaCl-Ausscheidung ausgesprochen ist (bes. Vers. V c). Man könnte versucht sein, die NaCl- und N-Ausscheidung mancher Pneumoniefälle in eine Parallele mit ihnen zu stellen.

Sehr auffallend ist auch das Verhältnis zwischen P_2O_5 und NaCl bei einem Diabetes insipidus-Kranken von E. Meyer[2]) (Fall II), bei welchem nach Na_2HPO_4-Einfuhr der Phosphorgehalt des Urins bedeutend stieg, gleichzeitig aber NaCl sank, so daß Δ nur eine geringe Schwankung erlitt; bei der gleichen Person nahm auch am Tage der NaCl-Einfuhr der prozentuale N-Gehalt ab. — Doch reagieren nicht alle Fälle in dieser Weise. Bevor nicht mehr vergleichende Untersuchungen an Gesunden und Kranken existieren, kann keine Entscheidung gefällt werden.

Eine Funktionsbeschränkung der Nieren durch den klinischen Befund ist nicht mit Sicherheit erklärbar; wir wissen, daß die Größe der % NaCl-Ausscheidung in keinem Verhältnis zur Eiweißausscheidung zu stehen braucht, wie u. a. von Heineke[3]) an nierenkranken Kaninchen beobachtet worden ist. Auch von dem anatomischen Bilde braucht die Eiweißausscheidung nicht abzuhängen. E. Fränkel und Reiche[4]) fanden in 44 untersuchten Pneumoniefällen mit einer einzigen Ausnahme Veränderungen in den Tubuli contorti, den Henle'schen Schleifenschenkeln und geraden Kanälchen der Markstrahlen, während nur in 60,6 % bei Lebzeiten Eiweiß gefunden worden war. Es ist aber zu erwarten, daß bei genauer Untersuchung weit häufiger Zeichen einer klinischen Nierenschädigung gefunden werden. Da sie ohne Folgen bleibt, hatte man sie bisher nur wenig beachtet.

Eine endgültige Entscheidung in der Frage der NaCl-Retention bei Pneumonie bringen also auch diese Erklärungsversuche nicht, wenn auch die Annahme einer relativen Niereninsufficienz manches für sich hat. Die Lösung dürfte wohl weniger durch Versuche an Kranken als durch Tierexperimente zu erwarten sein.

1) Weber, Habilitationsschrift, Greifswald 1905.
2) E. Meyer, Habilitationsschrift, München 1905.
3) Heineke, D. Arch. f. klin. Med. 90, 101, 1907.
4) E. Fränkel u. Reiche, Zeitschr. f. klin. Med. 25, 230, 1894.

XXV.

Aus der medizinischen Klinik Heidelberg (Prof. Krehl).

Über experimentell erzeugte Lebercirrhose.

Von

Privatdozent **Dr. Fischler.**

(Mit Tafel IV, V.)

Beim Überblicken der sehr großen Literatur über experimentelle Cirrhose kann es nicht mehr zweifelhaft erscheinen, daß es verschiedenen Forschern zu verschiedenen Zeiten und mittels der verschiedensten Mittel gelungen ist, Bindegewebswucherung in der Leber künstlich hervorzurufen, die in vieler Hinsicht mit der bekannten menschlichen Hepatitis, der Laennec'schen Lebercirrhose recht große Ähnlichkeit hat. Aber nur selten wurde diese Veränderung regelmäßig erhalten und wir finden bei den positiven Resultaten in den Angaben über die Grade der erhaltenen Veränderungen alle möglichen Abstufungen von geringster interstitieller Infiltration bis zu ausgiebigsten Graden der bindegewebigen Wucherung. Am konstantesten erscheint noch die Wirkung des Gallengangverschlusses und die gewisser Infektionen, so der tuberkulösen beim Meerschweinchen. Sehr häufig begegnet uns aber die Angabe, daß trotz lange fortgesetzten und sorgfältigen Experimentierens überhaupt keine Reaktion im Sinne einer Cirrhose in der Leber zu finden war. Namentlich gilt dies für einige Gifte, die allgemein als exquisite Leberschädlinge gelten, die Alkohole und den Phosphor. Doch liegen für letzteren die Versuchsergebnisse günstiger als für erstere. Experimente zur Erzeugung alkoholischer Cirrhose sind vielfach angestellt worden, z. B.[1]): Ruge, Dujardin-Beaumetz, Audigé, Straus und Blocq, Zénon-Pupier, Afanasijew, v. Kahlden, Mertens, Frieden-

1) Literatur bei Siegenbeek van Heukelom, Ziegler's Beiträge XX p. 221 ff. und bei Klopstock, Virchow's Arch. 184 p. 323.

wald, Dahlström, Ducheck, Magnan, Lafitte, Straßmann. Mertens gelang es, deutliche Bilder von Cirrhose zu erhalten und auch Strauß und Blocq sahen beginnende Cirrhosen.

Mit Phosphor erreichte eines der besten Resultate Wegner 1872 durch chronische Zuführung kleinster Phosphormengen bei Kaninchen. Es resultierte entweder eine glatte Cirrhose oder auch, wofür eine schöne Abbildung gegeben ist, eine typisch granulierte Leber. Aufrecht hat mit subkutanen Injektionen von Phosphoröl bei 21 Kaninchen experimentiert und in einem Fall nach neunmaliger Injektion von 1—4 mg Phosphor eine ausgesprochene Cirrhose erhalten.

Krönig experimentierte an Hunden von gleichem Wurf, denen er Phosphor gab. Nur bei einem Tier gelang es ihm, wie seine Abbildung zeigt, eine ganz beginnende Wucherung des interstitiellen Bindegewebes zu erzielen.

Dinkler, dessen Arbeit wohl zu wenig bekannt ist, experimentierte an Kaninchen, denen teilweise per os, teils subkutan Phosphor beigebracht wurde. Er sah wohl als erster eine starke Reaktion der Leberzellen gegen die Intoxikation durch die Feststellung zahlreicher Mitosen. Weiterhin weist er darauf hin, daß zwischen bindegewebiger Wucherung, die er allerdings nie exquisit erhielt und parenchymatöser Degeneration ein enger Kausalnexus besteht. Das primäre Zugrundegehen des Parenchyms veranlaße die bindegewebige Wucherung.

Ziegler und Obolonsky erhielten bei Hunden und Kaninchen durch chronische Phosphorvergiftung gar keine Cirrhose.

Ackermann versuchte ebenfalls durch Phosphorintoxikation bei Kaninchen Cirrhose zu erzeugen, und erhielt dieselbe angeblich in exquisitem Maße. Neuerdings hat Tischner wieder mit Phosphorvergiftungen experimentiert, berichtet aber nur über mäßige Grade von interstitieller Wucherung.

Als Ergebnis der Betrachtungen ist also festzustellen, daß eine Reihe positiver Erfolge vorliegt, die natürlich mehr beweisen, als Mißerfolge, woraus häufig mit Unrecht gefolgert wird, daß sowohl der beschrittene Weg, als auch die ganze Vorstellung falsch sei. Was uns mangelt, ist die Einsicht in die Genese der Intoxikationscirrhosen, daher die Unsicherheit in ihrer Erzeugung.

Und doch ist der Einblick in ihre Genese von prinzipieller Wichtigkeit nicht allein für sie selbst, sondern für eine Reihe von Fragen der allgemeinen Pathologie. Noch stehen sich die Meinungen, ob die Cirrhose ein primär interstitieller oder primär parenchyma-

töser Prozeß sei, unvermittelt gegenüber und es ist nicht möglich, bei rein kritischer Betrachtung des vorliegenden Materials zu sagen, wer mit seinen Behauptungen mehr im Recht ist.

Die hervorragenden Versuche, welche die pathologische Anatomie zur Klärung dieser Fragen gezeitigt hat, sind aber allein nicht wohl imstande, einen definitiven Entscheid zu geben. Die morphologische Betrachtung wird durch die Heranziehung funktioneller Prüfungen unterstützt werden müssen. Wenn es so gelingen sollte, einen Zusammenhang von Bindegewebswucherung und Funktionsstörung nachzuweisen, dann dürfte allerdings eine entscheidende Aufklärung zu erwarten sein.

Es erhebt sich die Frage, wie wir eine Funktionsstörung der Leber feststellen können. Für den bindegewebigen Teil sind spezifische Funktionen ja nicht bekannt, um so sicherer aber für das Parenchym. Es gilt die Produktion der Galle als streng spezifisch für die Leberparenchymzellen, ganz speziell aber die Produktion des Gallenfarbstoffes, des Bilirubins, das sich durch die spezifische Tätigkeit der Leberzelle aus dem Blutfarbstoff bildet. Die normale Galle enthält aber regelmäßig noch einen weiteren Farbstoff und sein Chromogen, nämlich das Urobilin und das Urobilinogen. Beide stammen vom Bilirubin ab, das im Darm durch die reduzierende Wirkung der Fäulnisbakterien zu Hydrobilirubin = Urobilin und Urobilinogen verwandelt wird. Beide werden zum Teil aus dem Darm wieder resorbiert und mit dem Blutstrom der Leber zugeführt, von ihr sorgfältig aufgenommen und mit der Galle wieder in den Darm ausgeschieden. Dabei ist es höchst wahrscheinlich daß ein Teil des Urobilins in der Leber wieder in Bilirubin zurückoxydiert wird. Es besteht also ein ausgesprochener Kreislauf des Urobilins und Urobinogens, der den Weg hat, Darm, Blut, Leber, Galle, Darm. Unterbricht man diesen Kreislauf durch Ableitung der Galle vom Darm nach außen, oder durch kompletten Gallengangsverschluß, so ist die Galle sehr bald, schon nach 2—3 Tagen frei von Urobilin und Urobilinogen. Vor kurzem ist es mir aber gelungen, zu zeigen, daß intensive Schädigung der Leber durch verschiedene Lebergifte Amylalkohol, Phosphor, Toluilendiamin auch bei völligem Abschluß der Galle vom Darm (durch die Anlegung einer kompletten Gallenfistel) zum Wiederauftreten von Urobilin in solchen Gallen führen kann, und daß dabei sehr erhebliche Schädigungen der Leber und ihres bindegewebigen Apparates eintreten. Mit anderen Worten, es wird eine erhebliche Funktionsstörung des Parenchyms durch die veränderte Farbstoffproduktion in der Galle

angezeigt, und dabei wird Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes beobachtet. Diese Tatsachen mußten einen Weg abgeben, worauf einige Klarheit über die Fragen des Zusammenhangs der bindegewebigen Wucherung mit Funktionsstörung des Parenchyms zu erlangen war und ich nahm sie daher zum Ausgangspunkt weiterer Experimente im Sinne obiger Fragen.

Zunächst war festzustellen, ob zum Auftreten der bindegewebigen Wucherung die Parenchymstörung Vorbedingung ist, oder ob nicht eine bindegewebige Wucherung auch ohne diese Funktionsstörung einhergehen kann.

Ich muß hier auf die Art und Vorbedingung der Experimentation etwas näher eingehen, und hervorheben, daß es mir früher nicht mit Sicherheit gelungen war, einen Modus zu finden, der bei den Gallenfisteltieren mit komplettem Abschluß des Ductus choledochus bei Vergiftungen zum Wiederauftreten von Urobilin in der Galle führte.[1])

Zuerst war es mir dadurch gelungen, daß die Tiere, durch eine Art Autointoxikation dafür empfänglich gemacht wurden Verbindet man nämlich ein Tier mit kompletter Gallenfistel so, daß es mit Sicherheit seine Galle nicht auflecken kann (ich will es der Kürze halber lecksicher nennen), was übrigens nur durch dauerndes Tragen eines ganz engmaschigen Maulkorbs aus Siebgeflecht, sorgfältigsten Verband, womöglich mit Schutzrock aus Segelleinen darüber, erreicht wird, und läßt es nach 4—6 Wochen seine Galle nach Weglassen des Verbandes wieder auflecken, so tritt meist heftiger Brechdurchfall auf mit großer Prostration. Nach 1—2 Tagen ist das Tier wieder munter und es tritt dann in der Galle Urobilinogen auf, da ja Galle aufgeleckt wurde, die per os in den Darmkanal kam und dort von den Bakterien zu Urobilin und Urobilinogen reduziert wurde.

Verbindet man nun von neuem lecksicher, so verschwindet das Urobilin und Urobilinogen ebenso rasch wieder aus der Galle. Vergiftet man jetzt mit Phosphor oder Amylalkohol, so treten nach kürzester Zeit massenhaft Urobilin und Urobilinogen in der Galle auf, die dann ja nur von der Leber selbst stammen können, da der Darm keine Galle enthält. Bevor die Tiere diese Autointoxikation durchgemacht hatten, war es mir nicht gelungen, mit Phosphor und Amyalalkohol eine Urobilinausscheidung in der Galle

1) Fischler, Habilitationsschr. Heidelberg 1906.

hervorzurufen. In weiteren Versuchen wurde ich aber darüber belehrt, daß die geschilderten Zustände auch einmal nicht auftreten, und daß es gelegentlich auch nicht gelingt, die Leber zur Urobilinproduktion zu bringen.

Neuerdings ist es mir aber gelungen, durch ganz langsames und allmähliches Vergiften abwechselnd mit Phosphor und Amylalkohol eine sichere Urobilinproduktion bei Tieren mit kompletter Gallenfistel zu erhalten. Es wurde nur an Hunden experimentiert, weil sie dem menschlichen Organismus näher stehen, als die reinen Pflanzenfresser und zu langwierigen Versuchen am geeignetsten sind.

Die Vergiftungen wurden stets mit Phosphor und einem Gemisch von Äthyl- und Amylalkohol am gleichen Tier und nacheinander ausgeführt, da es mir nicht darauf ankam, festzustellen, daß Phosphor und die Alkoholgemische Cirrhose erzeugen — das steht ja nach mancherlei Versuchen schon fest — sondern darauf, unter allen Umständen eine starke Funktionsstörung des Parenchyms zu erzielen, um zu sehen, wie diese mit der Cirrhose zusammenhängt.

Ich habe dazu lange Zeit ca. $2\frac{1}{2}$ Jahre verwenden müssen, verfüge jetzt aber auch über ein brauchbares Material von etlichen 20 Hunden. Mißerfolge, die namentlich durch die schwierige Dosierung des Phosphors bedingt werden, sind allerdings schwer vermeidbar, da es einerseits nötig ist, eine wirksame Dosis zu geben, an der aber oft auch die nicht gewünschten Vergiftungsfolgen eintreten, andererseits von den bekannten Giften kein Mittel so spezifisch leberzellschädigend ist, wie der Phosphor.

Mischungen von Amyl- und Äthylalkohol schädigen nach Brauer[1]) hauptsächlich das Gallengangsparenchym, doch ist in dem Auftreten massenhaften Urobilins bei Tieren mit komplettem Gallenabschluß nach dem Darme hin, von mir der Beweis einer Schädigung auch der Leberzellen selbst erbracht. Diese ist anfänglich ebenso vorübergehend, als die bei einer Phosphorintoxikation, da nach Abklingen der Vergiftung auch das Urobilin und Urobilinogen wieder wegbleibt. Nach wiederholten Vergiftungsattacken wird die Ausscheidung dieser Farbstoffe aber konstant, so daß eine dauernde Funktionsstörung angenommen werden muß. Gerade hierin liegt aber ein wesentlicher Vorteil für meine Betrachtungen da man damit instand gesetzt ist, den Zeitpunkt für beginnende Störungen ebenso sicher zu erkennen, wie dauernde funktionelle Störungen eine beliebige Zeit einwirken zu lassen.

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. XL.

Ist nun zum Auftreten der bindegewebigen Wucherung die Parenchym-Funktionsstörung Vorbedingung? Die Untersuchungen darüber müssen nach 3 Richtungen ausgedehnt werden: 1. auf Fälle mit mangelnder Funktionsstörung bei den Intoxikationen, 2. auf Fälle mit vorübergehender oder nur kurzer Funktionsstörung, bei Intoxikationen, 3. auf Fälle mit dauernder Funktionsstörung nach den Intoxikationen.

Für alle diese Gruppen stehen genügend Fälle zur Verfügung, die einen Einblick gestatten.

Für die erste im ganzen 7 Fälle und zwar Tiere, welche 18, 35, 43, 46, 57, 58 und 159 Tage beobachtet wurden.

In all diesen Fällen wurde sowohl mit Phosphor, wie mit Mischungen von Amyl- und Äthylalkohol vergiftet, auch mit Toluilendiamin, ohne daß es jemals gelungen wäre, in der Galle das Auftreten von Urobilin oder Urobilinogen nachzuweisen, obwohl die meisten dieser Tiere absichtlich so stark vergiftet wurden, daß sie mit Ausnahme von 2 Tieren den Vergiftungen erlagen. Den mikroskopischen Leberbefund jedes einzelnen Tieres hier heranzuziehen, würde zu weit führen, ich will ausführlicher nur auf das Tier eingehen, welches 159 Tage im Versuch war.

Das 17 kg schwere Tier, ein Jagdhund, wurde am 12. Juli 1907 operiert und eine komplette Gallenfistel angelegt, die nach 8 Tagen geheilt war. Darauf wurde das Tier 4 Wochen sorgfältig lecksicher verbunden, dann aufgebunden. Brechdurchfall trat nicht auf und nach erneutem Verband bei Intoxikationen mit Alkoholmischungen kein Urobilin und kein Urobilinogen in der Galle. Darauf wurde das Tier nochmals 4 Wochen lecksicher verbunden, bekam aber nach dem Aufbinden ebenfalls keinen Brechdurchfall. Auf erneutes Verbinden erfolgte dann eine systematische Vergiftung mit Alkoholgemisch und Phosphor und zwar 6 mal Phosphor von 4—10 mg per os und 10 Gaben Alkoholgemisch 8 : 20. Auf die letzte Gabe Phosphor ging das Tier ein, ohne je in der Galle Urobilin oder Urobilinogen nach den Intoxikationen ausgeschieden zu haben.

Die Obduktion ergibt einen typischen Befund. Die Leber ist nirgends adhärent, die Gallenfistel ist komplett, der Doctus choledochus vollständig abgeschlossen und durchtrennt. Auf dem Durchschnitt zeigt die Leber keine erheblicheren Veränderungen außer deutlichem, meist zentral angeordnetem Ikterus. Das interstitielle Bindegewebe erscheint nicht verdickt, die Acinuszeichnung ist auch an der Oberfläche ausgeprägt. Ferner wurden leichte Nierenentzündung und leichte allgemeine Odeme konstatiert. Im Urin waren Spuren von Albumen in den letzten Tagen.

Das Tier war früher und bis in die letzten Versuchswochen sehr wohl genährt und fraß enorme Quantitäten, die ihm stets ausgiebigst

gereicht wurden. Die Kost war eine gemischte mit viel Knochen und Fleisch.

Der mikroskopische Leberbefund zeigt bei den gewöhnlichen Färbungen mit Ausnahme einer Anhäufung von Ikteruspigment und Fett einen fast normalen Befund. Die Kapillaren sind allerdings etwas erweitert. Einzelne Leberparenchymzellen sind aufgehellt und enthalten wenig Protoplasma mit viel feinen und feinsten Fetttröpfchen, daneben ikterisches Pigment, was in Bakterienform oder in feinsten Krümeln in den Zellen angeordnet ist. Das interstitielle Gewebe ist deutlich. An einigen Stellen Kreuzungspunkten des Bindegewebes und beim Übergang in größere Züge der Glisson'schen Kapsel sind allerdings Rundzellenanhäufungen in der Nähe der Gallengänge vorhanden und dort ist auch die bindegewebige Faserung etwas verdickt. Das intraacinöse Bindegewebe tritt nicht mehr heraus wie sonst. Leucocytäre Infiltrate sind ebenfalls nicht nachweislich. Kurz, es lassen sich keine Zeichen stärkerer, bindegewebiger Reizung oder Degeneration erkennen.

Summarisch sei nur erwähnt, daß die anderen Lebern der Tiere dieser Gruppen ein durchaus ähnliches Bild bieten, daß einzelne überhaupt keine Störungen zeigen, daß bei anderen wie im vorliegenden Fall das interacinöse Bindegewebe in ganz geringem Grade etwas gewuchert erscheint. Bei einem Tier war eine Komplikation insofern vorhanden, als am 6. Tage der Operation ein Netzbruch entstand, der aber operativ beseitigt werden konnte, und durch Sekundärnaht kam die Bauchhöhle auch wieder zum Verschluß. Bei diesem Hund finden sich interacinös stärkere Rundzelleninfiltrate in der Gallengangsperipherie und gelegentlich intraacinös ein deutlicheres Hervorspringen der Gefäßbekleidung und ausgesprochen deutliche Sternzellen. Das Tier ging durch Amylalkoholaspiration zugrunde.

Als zusammenfassendes Urteil über diese Gruppe läßt sich sagen, daß entweder gar keine Veränderungen des interstitiellen Bindegewebes gefunden wurden, oder höchstens nur Andeutungen davon.

Für die zweite Gruppe stehen 6 Tiere zur Verfügung. Bei diesen war die Funktionsstörung entweder nur eine ganz vorübergehende, oder sie bestand dauernd erst seit kurzer Zeit, d. h. die Tiere gingen zu früh ein, die Phosphorwirkung war unbeabsichtigt stark. Es muß ja natürlich besonders interessieren, wie sich das Parenchym und Bindegewebe in diesen Fällen verhielt. Die Tiere waren 58, 71, 75, 80, 99 und 137 Tage im Versuch, alle also eine erhebliche Zeit und wurden ebenfalls mit Phosphor- und Alkoholgemisch nacheinander vergiftet.

Das erste Tier wurde am 7. Januar 1906 operiert. Die Operation

gelingt gut. In der frischen Blasengalle sind nur Spuren von Urobilinogen, dagegen ein starker Urobilingehalt mit einem Verdünnungswert von 450. Die Galle ist steril bei bakteriologischer Prüfung. Am Tage nach der Operation trat im Harn Bilirubin und Urobilin in geringen Mengen auf. Das Tier wird einen Monat beobachtet, lecksicher verbunden und ist während dieser Zeit dauernd wohl. Die Fäces enthalten die bekannten kleinsten Mengen Urobilin und Urobilinogen, die nie völlig zu beseitigen sind, die Galle ist frei von Urobilin und Urobilinogen, hat eine dunkelbraungelbe Farbe und ist durchsichtig. Am 1. Februar wurde eine Vergiftung mit Alkoholgemisch gemacht, welche nach kurzer Zeit schon, namentlich aber am nächsten Tage, zum massenhaften Auftreten von Urobilin und Urobilinogen in der Galle führt. Eine zweimalige weitere Wiederholung der Vergiftung hatte denselben Erfolg. Weiterhin bekam das Tier täglich 0,2 Toluilendiamin subkutan. Schon am 3. Tage treten größere Urobilinmengen in der Galle auf mit Verdünnungswerten 200—250. Nach Aussetzen des Mittels verschwand das Urobilin am 3. Tage aus der Galle. Der Gehalt des Fäces an Urobilin blieb dauernd ganz gering. Am 13. Februar Vergiftung mit Phosphoröl 0,05 g Phosphor durch die Schlundsonde. Nach $^1/_2$ Stunde trat sehr heftiges, im Dunkeln leuchtendes Erbrechen auf von starkem Knoblauchgeruch. Am nächsten Tag ist das Tier wohl und sondert sehr reichlich Galle ab, die jetzt massenhaft Urobilin und Urobilinogen enthält mit einem Verdünnungswert von 600. Der Kot enthält nach wie vor nur Spuren von Urobilinogen und Urobilin. Am 16. Februar ist die Galleproduktion versiegt. Das Tier wird erneut vergiftet mit starker Phosphorgabe, 20 ccm einer 2 % Lösung, am 26. Februar kommt es zur Obduktion, nachdem die Tage vorher in der Galle wiederum massenhaft Urobilin- und Urobilinogenproduktion eingetreten war. Die Obduktion ergibt eine wohlgelungene komplette Gallenfistel. Es fehlt jede Kommunikation zwischen Darm und Galle. Die Leber zeigt eine leicht unebene Oberfläche, Ikterus, sonst nichts Besonderes. Die mikroskopische Untersuchung erweist, daß die Leberzellen hier stärker degeneriert sind, als wir dies bisher gefunden haben. Vor allem zeigt sich ein sehr viel größerer Fettgehalt derselben, kleinste und recht große Fetttropfen liegen in jeder Zelle. Die Kerne sind wenig gut färbbar, das Zellprotoplasma erscheint dunkel. Von den bindegewebigen Umgrenzungen der Acini sieht man entlang den Venae intralobulares sich eine Zellart schieben, die sich am besten mit Zellen bei Gefäßsprossung in frischem Bindegewebe, das sich organisieren will, vergleichen lassen. Man könnte auch an besonders deutliche Kupfer'sche Sternzellen denken. Bei der Weigert-v. Giesonfärbung färbt sich ein Teil dieser Zellen rot. Sie sind also bindegewebiger Abkunft und stellen vielleicht die erste Stufe zur Wucherung des Bindegewebes dar. Ihre Verbreitung im Gewebe ist eine fleckweise, ohne daß man sagen könnte, daß besondere Stellen bevorzugt werden. Die Bindegewebszüge der Glisson'schen Kapsel zeigen fernerhin fast überall eine deutliche Verbreiterung, desgleichen eine Infiltration mit größeren polygonalen oder runden Zellen, an einzelnen Stellen ist die bindegewebige Faserung etwas verstärkt, so daß eine deutliche Wucherung des interacinösen Bindegewebes hier vorhanden ist.

Das zweite Tier wurde operiert am 14. April 1906, die Operation gelingt leicht, die Heilung geht rasch vonstatten. Die Fistelöffnung verändert sich etwas wegen frühzeitigen Durchschneidens der Nähte. In den nächsten Tagen ist das Tier dauernd wohl. Der Stuhl entfärbt sich und enthält nach kurzem nur Spuren von Urobilin und Urobilinogen. Die ganz klare dunkelgelbe Galle zeigt nach 5 Tagen kein Urobilin und Urobilinogen mehr. Bis zum 15. Mai wird das Tier beobachtet und an diesem Tage mit Alkoholgemisch vergiftet. Es tritt aber an den nächstfolgenden Tagen kein Urobilin und kein Urobilinogen in der Galle auf. Darauf wird der Verband weggelassen, und das Tier fängt alsbald an, die Galle aufzulecken. Schon am nächsten Tage erkrankt der Hund an einem äußerst heftigen Brechdurchfall, ist elend und frißt gar nichts, liegt beständig in den Ecken umher. Nach 3 Tagen Wohlbefinden, gutes Fressen, Munterkeit. Der Urin zeigt normales Verhalten, enthält aber jetzt Spuren von Bilirubin und Urobilin, die Galle in dieser Zeit ebenfalls, mit Verdünnungswerten von 200. Nach fünftägigem Weglassen des Verbandes wird wieder auf das Sorgfältigste verbunden. Die Beobachtung ergab noch 8 Tage lang Urobilinausscheidung durch die Galle in geringem Grade. Nun wird am 1. Juli mit Amylalkohol und Äthylalkohol 6 : 30 vergiftet. Schon am nächsten Tage enthält die Galle massenhaft Urobilinogen und Urobilin, am übernächsten ist der Gehalt daran bis auf Spuren verschwunden. Am 8. Juni erhält das Tier 0,2 g Phosphor und geht nach weiteren 3 Tagen ein. Die Gallenfistel hat sich leider geschlossen. Mikroskopisch stellt sich der Befund der Leber anders dar wie bisher. Es ist eine ausgedehnte parenchymatöse Degeneration, namentlich der zentralen Teile der Acini vorhanden, nur die Peripherie enthält gut erhaltene Leberzellen. Im Zentrum ist das Bindegewebe entschieden proliferiert. Dazwischen finden sich vereinzelte Leberzellen, die vollkommen mit ikterischem Pigment überhäuft sind und deren Kern sich schwer oder gar nicht mehr färbt. Das interacinöse Bindegewebe ist in Zügen und Strängen entschieden verbreitert und wiederum namentlich um die Gallengänge herum mit Rundzellen infiltriert, die groß sind und einen gut färbbaren Kern zeigen. Nach dem ganzen Verhalten ist nicht zweifelhaft, daß hier ebenfalls eine deutliche Verbreiterung und Wucherung des interacinösen Bindegewebes vorliegt, daß aber auch das Bindegewebe der zentralen Abschnitte sich in Wucherung befindet.

Das dritte Tier dieser Reihe wurde 4 mal mit Alkoholgemisch, im Verhältnis 6 : 20 und 2 mal mit Phosphor, 0,05 intoxiziert. Nach der ersten Phosphorintoxikation enthielt die vorher absolut freie Galle reichliche Mengen von Urobilin und Urobilinogen im Verdünnungswert 600. Nach der zweiten Phosphorgabe, welche das Tier nicht vollkommen erbrach, trat Versiegen der Gallenproduktion auf und das Tier ging an der Intoxikation zugrunde. Der mikroskopische Befund der Leber war im wesentlichen gekennzeichnet durch starken Untergang des Parenchyms wiederum namentlich der zentralen Partien, wo die Zellen im wesentlichen durch vakuoläre Degeneration zum Schwund kamen. Dazwischen liegen vereinzelte mit Gallepigment überhäufte Zellen, an denen der Kern aber nicht mehr deutlich ist. An der Peripherie des Acinus finden

sich eine ziemliche Menge relativ wohl erhaltener Leberzellen, obwohl auch hier Degenerationszeichen nicht fehlen, so namentlich Erscheinungen der Pyknose der Kerne und Verdichtung des Protoplasmas unter gleichzeitigem Schwund der Zellen. Dagegen fehlen hier die pigmentüberladenen Zellen vollkommen. Das intraacinöse Bindegewebe läßt Besonderheiten nicht erkennen. Dagegen befindet sich das interacinöse Gewebe entschieden in einem Stadium der Reizung. Neben Vermehrung der bindegewebigen Fibrillen findet man dazwischen große runde, oder polygonale Zellen eingesprengt vom Typus der epitheloiden Zellen mit einem großen runden, ziemlich dunklen Kern. Einzelne dieser Zellen ergeben die Mastzellenreaktion. Die Bindegewebszwischenfasern greifen nun zwischen die Acini ein, sind verbreitert und derber und einzelne Acini werden dadurch deutlich separiert, so daß ein Ansatz zur interstitiellen Wucherung hier nicht zu verkennen ist.

Das vierte Tier war 80 Tage im Versuch und bekam 16 Tage nach der Operation zum ersten Male 5 mg Phosphor per os, dann noch 11 mal weiter im Abstand von wenigen Tagen. Weiterhin wurde es 27 mal mit Alkoholgemischen vergiftet. Aber erst 14 Tage vor seinem Tode trat allerdings sehr massenhaft Urobilin und Urobilinogen durch die Intoxikationen in der Galle auf, um auch sofort wieder nach Aussetzen der Gifte zu verschwinden. Nach der letzten Phosphorvergiftung ging das Tier unter Versiegen der Gallenproduktion ein.

Sehr auffällig ist hier schon makroskopisch, daß die Leber viel stärker ikterisch ist, als die anderen Organe, an denen man kaum Ikterus bemerkt, vielleicht mit Ausnahme der Haut. Die Leber ist im ganzen zitronengelb mit gröberen grünen Punkten, und zwar entsprechen sie dem Acinuszentrum. Die Peripherie des Acinus ist leicht glasig durchsichtig. Mikroskopisch (s. Abbild. 1) findet sich eine, man kann sagen vollkommene Degeneration, der sämtlichen Parenchymzellen, an deren Stellen nur große Fettblasen übrig geblieben sind, in denen sich Kerne ganz selten nachweisen lassen. Wenn welche vorhanden sind, so zeigen sie Degenerationserscheinungen, Pyknose, oder vakuolären Zerfall. Weiterhin fällt auf, daß kaum rote Blutkörperchen im Zwischengewebe vorhanden sind und daß die Gefäßlumina gänzlich fehlen. Auch die Vena centralis ist meist frei von Blutelementen. Das Zwischengewebe wird von den Fettzellen derart verdeckt, daß man es kaum sehen kann. Keine leukocytäre oder lymphocytäre Anhäufungen. Höchst wichtig erscheinen die Veränderungen an gewissen Teilen der Peripherie des Acinus. Es sind diejenigen, an welchen mehrere Acini zusammenstoßen, wo Verzweigungen der Vena porta und der Gallengänge verlaufen. Dort haben sich einige Leberzellen erhalten, sie sind aber ganz anders angeordnet, wie sonst und stellen schlauchförmige Gebilde dar, die zum Teil noch in den Grenzen des Acinus liegen, oder schon in das Zwischengewebe hineinbezogen sind. Dieses ist entschieden vermehrt und verbreitert, weniger durch Bindegewebsfibrillen, als durch eine große Menge der schon früher beschriebenen epitheloidartigen großen polygonalen oder runden Zellen, die sich nesterweise im interstitiellen Gewebe festsetzen. An Stellen, wo sie aber mit dem restierenden Leberzellgewebe in Berührung kommen, nehmen sie ganz den Charakter von Fibroplasten an,

werden länglich und zeigen dichtes Protoplasma, was fibrillären Habitus bekommt. In den Einzelzellen der Leberzellenreste sieht man noch vielfach Fett angehäuft, das Protoplasma ist dichter, aber die Kerne sind hell und klar und zeigen keine Degenerationserscheinungen. Die Aufstellung der Zellen ist in der Regel eine vollkommen schlauchförmige und oft gehen diese Schläuche direkt in Gallengänge des interacinösen Bindegewebes über. Pigment enthalten sie aber nicht. Es ist dies um so auffallender, als ziemlich viele der zerstreuten Leberzellen im Zentrum des Acinus ganz voll sind von Pigment. Der Unbefangene wird glauben, es bei dieser Anordnung der Leberzellenreste mit Gallengängen zu tun zu haben. In der Tat sind es Leberzellen, die allerdings ganz den Habitus der Gallengangsepithelien tragen. Aber schon aus der Lage im Acinus geht mit großer Sicherheit hervor, daß es sich hier um Leberzellen selbst handelt. Auf ihre Ähnlichkeit mit den Gebilden, welche wir später im Bindegewebe der Leber von anderen Tieren antreffen werden, sei aber schon jetzt hingewiesen.

Wir haben also hier auch bei dem anatomischen Ausdruck höchster Parenchymstörung eine ausgeprägte beginnende interstitielle Wucherung (s. Abb. 1. c).

Eine ziemlich ähnliche Veränderung der Leber bietet das nächste Tier dar. Operation am 14. Oktober 1906, Anlegung einer kompletten Gallenfistel, glatte, gute Heilung. Nach 2 Monaten wird einmal eine starke Gabe von Phosphor gegeben. Das Tier erbricht vollkommen. In der Folge treten keine Veränderungen in der Gallenfarbstoffproduktion auf. Danach wird das Tier aufgebunden und es tritt mehrmals heftiges Erbrechen und Durchfall auf, doch macht das Tier keinen sehr schwerkranken Eindruck. Dann erfolgt wieder sorgfältiger Verband. Im ganzen erhält das Tier von jetzt an, dreimal Phosphor in Gaben von 0,05 g, zwischenhindurch dreimal Alkoholvergiftungen mit Alkoholgemisch Amyl zu Äthyl 6 : 20. Alle drei Phosphorvergiftungen waren sehr stark, infolge der letzten verstarb das Tier. Schon nach der 2. Phosphorvergiftung war reichlich Urobilin in der Galle aufgetreten, das nach Überstehen der Vergiftung wieder verschwand. Desgleichen reagierte das Tier in derselben Weise auf die Vergiftungen mit dem Alkoholgemisch. Zuletzt war die Gallenproduktion versiegt.

Bei mäßigem, wesentlich zentral gelegenen ikterischen Pigment findet man bei der mikroskopischen Betrachtung eine ziemlich starke Degeneration vorwiegend der zentralen Acinusteile, die peripheren sind ziemlich gut erhalten und haben in ähnlicher Weise Anschluß an das interstitielle Bindegewebe genommen, wie ich dies soeben für das vorerwähnte Tier beschrieben habe. Nur ist es zur Aufstellung der Leberzellen in Schlauchform noch nicht gekommen. Das interstitielle Bindegewebe ist ziemlich erheblich vermehrt, die einzelnen Züge sind verbreitert und auch hier sind die schon mehrfach beschriebenen großen Zellen zwischen verstärkten Bündeln von Fibrillen eingestreut. Die interacinösen Gallengänge sind deutlich vermehrt. Auch in diesem Falle dürfte die beginnende funktionelle Störung von einer beginnenden Vermehrung des Bindegewebes mit Sicherheit begleitet sein.

Das sechste Tier lebte 132 Tage als Gallenfisteltier und wurde operiert am 27. Oktober 1906. Über das weitere Verhalten berichtet die Tabelle S. 439.

Die Leber ist von normaler Größe, ziemlich stark ikterisch, die Operation ist korrekt ausgeführt. Eine Cirrhose läßt sich makroskopisch nicht feststellen, nichts von Cholangitis oder sonstigen entzündlichen Erscheinungen oder Verwachsungen. Das Peritoneum ist nirgends getrübt oder verdickt. Mikroskopisch stellt sich diese Leber anders dar als die vorhergehende. Das Parenchym zeigt keine akuten ausgedehnteren Schädigungen. Stärkere vakuoläre Degeneration fehlt. Die Zellen des zentralen Teiles zeigen zwar deutliche Fettmengen, auch ikterisches Pigment, doch nie Kernschwund. In der Peripherie dagegen sind einzelne Zellen, welche pyknotische Kerne und verdichtetes Protoplasma haben. Dagegen ist das interstitielle Gewebe deutlich vermehrt und verbreitert, hauptsächlich die fibrilläre Substanz, die zu stärkeren Bündeln angewachsen ist. Eine Einlagerung von Rundzellen epitheloiden Typus ist hier nicht vorhanden, desgleichen fehlt eine Gallengangsneubildung. Faßt man das Resultat dieser Beobachtungen zusammen, so ist zu sagen, daß hier ein ausgeprägter interstitieller Prozeß im Beginn besteht, und daß die Parenchymstörungen zurücktreten.

Somit läßt sich bei dieser Gruppe von Tieren sagen, daß man neben ausgesprochenen parenchymatösen Prozessen, interstitielle, stets mindestens angedeutet, häufig aber ausgesprochen antrifft. Bei den meisten Tieren bestehen sehr erhebliche akute Degenerationszustände des Leberzellenprotoplasmas meist im Acinuszentrum, doch fehlen Degenerationserscheinungen der Randpartien nie. In allen Fällen schließen sich daran mehr oder weniger starke, interstitielle Prozesse, die in Vermehrung und Verbreiterung des bindegewebigen Gerüstes weiterhin auch im Neuauftreten von Gallengängen sich bemerkbar machen. Für das Auftreten solcher Degenerationszonen scheint die Art der Vergiftung nicht gleichgültig zu sein.

Bei der letzten Gruppe der Gallenfisteltiere, ist die Urobilinproduktion eine konstante geworden. Dafür steht mir eine Beobachtungsreihe von 8 Tieren zur Verfügung. Ihre Beobachtungsdauer betrug 89, 95, 96, 122, 164, 182, 293 und 537 Tage. Konstante Urobilinausscheidungen zeigten diese Tiere in derselben Reihenfolge 13, 59, 21, 89, 12, 112, 273, 507 Tage.

Die teilweise so lange fortgesetzte Beobachtungsdauer diente, wie sich später zeigen wird, ganz bestimmten Fragestellungen.

Das erste Tier (Bull.) wurde operiert am 10. April 1906. Es wurde eine komplette Gallenfistel angelegt. Vom 15. April bis 11. Mai, war das Tier dauernd wohl. Ich wiederhole nun, was ich in meiner früheren Arbeit zum Teil (s. Tab. S. 440) schon mitgeteilt hatte. Vom 11. bis 18. Mai wurde das Tier 3 mal schwer mit Alkoholgemisch vergiftet, zeigte aber daraufhin

Datum	Eingriff	Bemerkungen	Urobilinogen- u. Urobilingehalt der Galle	Fäces	des Urins	
27. X. 06.	Anlegung einer kompletten Gallenfistel	Operation leicht	600	Sehr reichlich	ø	
		Wird sorgfältig verbunden				
2. I. 07.		Wird aufgebunden, leckt wenig, bleibt wohl	ø	Spuren	ø	ø Bilirubin des Harns und ø Ikterus.
14. I.		Leckt besser	50	Reichlich	ø	
15. I.		Wieder verbunden				
18. I.	Infusion von 50 ccm H_2O intravenös	Wohl	ø	Spuren	ø	
23. I.	Infusion von 170 ccm dest. H_2O	Wohl, starke Hämoglobinämie	ø ø	„	Spur	Starke Hämoglobinurie sehr dunkle Galle.
30. I.	Amyl : Äthylalk. 6 : 25	Keine starke Intoxikation	ø	„	ø	
1. II.	„ 8 : 30	Schwer berauscht	ø	„	ø	
2. II.	„ 10 : 20	„	ø	„	ø	
6. II.		Aufgebunden	ø	„	ø	Matt und elend.
24. II.		Wieder verbunden	Spuren	Reichlich	ø	
25. II.	2 × 0,5 Sulfonal täglich bis	„	„	Spuren	ø	
3. III.	2 × 0,5 Sulfonal	„	80	„	Spuren	
5. III.	—	—	ø	Spur	ø	
13. III.	—	Aufgebunden	ø	„	ø	
16. III.	—	—	100	Reichlich	ø	
25. III.	—	Wieder verbunden	—	—	—	
27. III.	—	—	ø	Spur	ø	Frißt schlecht.
29. III.	Amyl : Äthyl 8 : 16	Schwerer Rauschzustand	50	„	ø	
30. III.	—	—	250	„	Spur	
1. IV.	—	—	ø	„	ø	
8. IV.	0,05 Phosphor	Erbricht nicht alles	ø	„	ø	
10. IV.	—	—	400	„	Spur	Sehr elend.
11. IV.	—	Galle versiegt	—	—	—	Ikterisch.
14. IV.	—	Tod an Erschöpfung	—	Spur	ø	

nur Spuren von Urobilin oder Urobilinogen in der Galle. Am 18. Mai wurde das Tier aufgebunden und fing an, seine Galle aufzulecken. Das bis dahin ganz gesunde Tier erbrach nun wiederholt bis nur Schleimmassen kamen, bekam vielfache wässerige Entleerungen, welche sehr stark stanken und wurde vollkommen kraftlos. Der Urin wurde blutig und enthielt Eiweiß. Es trat Besserung auf und am 25. Mai war das Tier wieder ganz wohl. Am 26. Mai wieder sorgfältigster Verband, schon am 29. Mai war in der Galle kein Urobilin und kein Urobilinogen mehr. Das weitere zeigt die Tabelle.

Tabelle Hund 14 (Bull.).

Datum	Art der Vergiftung	Urin		Galle		Stuhl
		Urob.	Ubgen.	Urob.	Ubgen.	Urob. + Ubgen.
29. V.		0	0	Spur	0	25
30. V.	12 ccm Amylalkohol					
	30 „ Äthylalkohol	0	0	500	+++ pos.	30
31. V.		Spur	Spur	3500!	+++ pos.	50
1. VI.		Spur	0	50	pos.	80
2. VI.		0	0	Spur		40
3. VI.		ø	ø	„		15
4. VI.		0	0	„		20
5. VI.		0	0	„		15
6. VI.		0	0	0	0	15
7. VI.		0	0	0	0	15
8. VI.	10 ccm Amylalkohol					
	30 „ Äthylalkohol	Spur	0	400	+++ pos.	20
9. VI.		Spur	0	600	+++ pos.	15
10. VI.		0	0	Spur		40
11. VI.		0	0	0	0	20
12. VI.	Toluilendiamin 0,1 subkut.	Urob.	Ubgen.	Urob.	Ubgen.	Urob. + Ubgen.
		0	0	Spur		20
13. VI.	Tol. 0,1 subkut.	0	0	Spur		25
14. VI.	„	0	0	450	+++ pos.	20
15. VI.	„	Spur	0	500	+++ pos.	40
16. VI.		0	0	Spur		60
17. VI.		0	0	0	0	20
18. VI.	0,2 Phosphor per os	0	0	Spur		20
19. VI.		0	0	80	pos.	30
20. VI.		0	0	3000!	+++ pos.	40
21. VI.		20	Spur	2500!	+++ pos.	60
22. VI.		Spur	0	900	+++ pos.	80
23. VI.		0	0	20	Spur	40
24. VI.		0	0	Spur		25

Am 26. Juni 1906 wurde nun erneute Amyläthylvergiftung bewerkstelligt, die ein massenhaftes Ausscheiden von Urobilin zur Folge hatte, am 28. Juni 1906 wurde Phosphor gegeben, von da ab trat eine konstante Urobilinausscheidung in der Galle auf. Am 8. Juli 1906 stirbt das Tier an Schwäche.

Die Obduktion ergibt, daß die Operation sehr schön gelungen ist, nirgends bestehen Adhäsionen, nirgends Reste von Entzündungen. Die Leber ist ziemlich groß und zeigt auf der Oberfläche geringe Granu-

lierung. Zugleich besteht etwas Ikterus, der vorwiegend zentral sitzt. Nirgends Gallenstauung in größeren Gallengängen oder Zeichen von Cholangitis, die Galle riecht nicht zersetzt.

Mikroskopisch zeigt sich nun eine sehr erhebliche Wucherung des Bindegewebes, die durch die ganze Leber zerstreut, einen großen Teil der Acini voneinander absondert. Die Fibrillen des Bindegewebes sind stark vermehrt, dazwischen liegen vereinzelte Rundzelleninfiltrate. Ferner sind die Gallengänge deutlich vermehrt und führen bis zu den einzelnen Acini heran. Gelegentlich gelingt es direkt Übergänge der Gallenkapillaren in die Leberzellen zu sehen, so daß sie als einfache Fortsetzung der intraacinös gelagerten Gallengänge angesehen werden müssen. Die Breite der Interstitien wächst in diesem Fall auf ungefähr $^1/_2 - 1$ eines Acinusquerschnittes. Das intraacinöse Bindegewebe ist nirgends sichtbar vermehrt, wenn schon sein Auftreten gegenüber dem Parenchym ein relativ mächtiges und selbständiges erscheint.

Es liegt in diesem Falle also eine ausgebildete Cirrhose vor (s. Tafel IV Abbild. 2).

Über das zweite Tier habe ich schon früher berichtet und möchte hier im Auszug noch einmal einen Teil des Protokolls wiedergeben. Die Operation geschah im November 1905, es wurde eine komplette Gallenfistel angelegt, das Tier blieb dann längere Zeit sich selbst überlassen und wurde während der Zeit größtenteils sehr sorgfältig verbunden. Im Januar 1906 erfolgte nun Vergiftung mit Alkoholgemisch, die sofort eine starke Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen in der Galle zur Folge hatte. Ich brauche nicht hervorzuheben, daß vorher die Galle vollkommen frei davon war. Die Vergiftungen wurden im ganzen 5 mal wiederholt. Am 26. bekam das Tier 0,05 g Phosphor, erbricht und erholt sich. In den nächsten Tagen tritt eine sehr deutliche Menge Urobilin und Urobilinogen in der Galle auf. Von da ab wurden wiederholt Dosen von Phosphor, gelegentlich auch Zwischengaben von Alkoholgemisch gegeben, immer mit dem gleichen Erfolg. In den letzten 13 Tagen war die Ausscheidung des Urobilins in der Galle konstant geworden. Die Obduktion ergab eine korrekte Ausführung der Operation makroskopisch war die Leber auffallend hart, leicht ikterisch und von normaler Größe. In einem kleinen Lappen bestand eiterige Cholangitis. Im mikroskopischen Präparat zeigte die Leber deutliche Veränderung, eine zweifellose Vermehrung des interacinösen Bindegewebes, dessen Züge gegen die Norm verbreitert sind und vereinzelt sehr derbe größere Zwischenfasern zeigen. In unmittelbarer Umgebung der Gallengänge ist öfters eine Anhäufung epitheloider Zellen vorhanden. Die Gallengänge selbst zeigen in dem Lappen mit eiteriger Cholangitis, pericholangische und cholangitische Infiltrate. Sonst in der Leber sind sie aber nicht verändert. Die zelligen Elemente der breiten Bindegewebszüge haben außer den fibrösen Fasern noch vereinzelte Leukocyten und Lymphocyten aufzuweisen. Im Acinus selbst ist an den Leberzellen auffallend die unscharfe Begrenzung gegeneinander, eine trübe Schwellung des Protoplasmas, großer Fettgehalt und unscharfe Ausprägung der Kerne. Ikterisches Pigment ist nur an einzelnen in der Peripherie gelegenen Zellen nachweisbar.

Im großen ganzen zeigt sich eine recht erhebliche Veränderung dieser Leber, die wohl am ehesten als beginnende interstitielle und parenchymatöse Hepatitis aufgefaßt werden muß.

Beim dritten Tier habe ich, abweichend von den übrigen Verfahren, eine Choledochusfistel angelegt, um zu sehen, ob nicht etwa die Ausschaltung des Gallenreservoirs an sich bei den anderen Tieren Veränderungen hervorgerufen hat. Die Choledochusfisteln haben aber den Nachteil, daß leichter Gallenstauung eintritt, was auch im vorliegenden Falle, wenn auch in mäßigem Grade der Fall war. Andererseits haben sie den großen Vorteil, daß sie sich kaum je von selbst schließen, wozu ja die Blasenfisteln große Neigung haben.

Das Tier wurde im ganzen 32 mal mit Alkoholgemisch, meist 6:20 oder 7:25 meist morgens nüchtern vergiftet und erhielt 33 mg Phosphor in Öl in 7 Dosen im Abstand von 4—8 Tagen, eventuell auch länger, wobei ich mich nach dem jeweiligen Gesundheitszustand des Tieres richtete. Im ganzen schied es 21 Tage dauernd große Massen von Urobilin und Urobilinogen in der Galle aus und reagierte schon 3 Wochen früher temporär mit diesen Ausscheidungen auf die Intoxikation.

Die Obduktion, welche zur Feststellung des derzeitigen Verhaltens der Leber gemacht wurde, ergab die korrekte Ausführung der Operation. Die großen Gallengänge waren etwas erweitert, die Leber ist mäßig ikterisch, die regionären Lymphdrüsen waren geschwollen, entzündliche Veränderungen bestanden nirgends.

Mikroskopisch ergab sich eine nur geringgradige parenchymatöse Degeneration, Fettanhäufung in größerem Stile war nur in den zentralen Partien, woselbst auch ziemlich viele Zellen ikterisches Pigment führten. Im ganzen sind die Zellen groß, die Kerne vermehrt und blaß. Das bindegewebige Gerüst im Acinus ist deutlich sichtbar, die sog. Kupferschen Sternzellen sind sogar auffallend deutlich. Die Kapillaren sind mittelmäßig gefüllt, am Rand des Acinus liegen wieder vereinzelte degenerierte Leberzellen. Das interacinöse Bindegewebe zeigt überall Tendenz zu intensiver Wucherung. Die einzelnen an sich vermehrten Fibrillen werden durch Einlagerung von epithelioiden Rundzellen auseinandergedrängt, an anderen Stellen bestehen sie aus deutlich fibroplastischem Gewebe und dazwischen eingestreut sind eine Reihe junger Gallengänge, die einen direkten Zusammenhang mit den Leberzellen der Acini nicht selten deutlich eingehen. Da vereinzelte mit Galle gefüllt sind, so sieht man sogar die Lumina von feinen Gallengängen damit kommunizieren. Diese haben oft endothelartige Auskleidungen. Von den interstitiellen Wucherungszonen sieht man gelegentlich an der reihenartigen Aufstellung der Leberzellen feine bindegewebige Züge nach anderen Zonen ziehen, wodurch eine Absonderung der Acini schon angedeutet wird. Anhäufung von Leukocyten fehlen gänzlich. Daß auch hier eine beginnende Cirrhose vorliegt, ist nicht zweifelhaft.

Über das vierte Tier habe ich ebenfalls früher schon berichtet und füge dasselbe dieser Reihe an. Operation im November 1905 in üblicher Weise. Anlegung einer kompletten Gallenfistel. Die entleerte Galle ist

steril, wie die bakteriologische Kontrolle ergibt und enthält frisch deutlich Urobilinogen und Urobilin im Verdünnungswert von 900. Am 8. Tag nach der Operation enthielt die Galle kein Urobilin und Urobilinogen mehr. Der Stuhl enthält aber stets die bekannten geringen Spuren von Urobilin und Urobilinogen. Das Tier wird ca. 1 Monat beobachtet, schließlich sorgfältig lecksicher verbunden. In der Zwischenzeit ist das Tier wohl, aber es tritt etwas Abmagerung auf. Im ganzen wurde das Tier während des Januar, Februar und März 1906 8 mal mit Äthylamylalkolmischung vergiftet, mit Phosphor 2 mal 0,1. Während der letzten 4 Monate seines Lebens war eine dauernde Urobilinausscheidung in der Galle aufgetreten. Das Tier starb schließlich an Schwäche.

Die Sektion ergab die korrekte Ausführung der Operation, der Choledochus ist unterbunden und zerschnitten, eine Kommunikation mit dem Darm bestand nicht. Die Leber ist makroskopisch etwas verkleinert und zeigt ganz kleine Unebenheiten ihrer Oberfläche. Auf dem Durchschnitt ist der normale Charakter der Leberzeichnung verwischt und hat einem mehr fleckigen Charakter Platz gemacht, nirgends besteht deutliche Ausbildung von Knötchen, kein Ikterus, keine Cholangitis, keine typisch cirrhotischen Veränderungen.

Mikroskopisch stellt sich nun der Befund in ganz erheblicherem Maße als eine sehr starke Vermehrung des bindegewebigen Anteils der Leber dar. Eine große Menge sehr breiter bindegewebiger Brücken trennen die Acini, von denen einzelne ganz klein und allseitig von Bindegewebe umschlossen sind, andere nur am Rande von dem eindringenden Bindegewebe ergriffen werden. Ein oberflächlicher Blick auf dieses Verhalten von Bindegewebe und Parenchym lehrt, daß hier eine ausgesprochene Cirrhose vorliegt, und zwar eine sog. glatte Cirrhose. In den Bindegewebsbalken bilden die fibrösen Züge ihren weitaus größten Anteil, dazwischen finden sich Anhäufungen von größeren und kleineren Rundzelleninfiltraten, auch von Leukocyteninfiltration. Die Gallengänge zeigen ein gut erhaltenes Epithel und die gewohnte Gestalt, doch sind sie der Zahl nach ganz ungeheuer vermehrt, vermutlich durch Neubildung. Dazwischen finden sich im Bindegewebe Reste von Leberzellenbalken, die in die bindegewebige Wucherung mit einbezogen wurden, aber noch den Charakter der Leberzellen deutlich erkennen lassen. Die Gallengänge hängen nun mit den Leberzellen des Acinus ganz sicher zusammen, so daß die in reihenartiger Aufstellung befindlichen Leberzellen in den Gallengängen quasi fortgesetzt erscheinen. Eine ganze Reihe von Leberzellen läßt aber diesen Zusammenhang nicht erkennen. An ihnen sind deutliche Degenerationszeichen, Schrumpfung und Vakuolisierung des Protoplasmas, Pyknose der Kerne, oder Kernschwund deutlich nachweisbar. Sie bilden einen strengen Gegensatz zu jenen Zellen, welche anscheinend in den Gallengängen ihre Fortsetzung gefunden haben, da diese keine Zeichen von Degeneration aufweisen. Im Acinus selbst sind die Leberzellen gut erhalten, gut und distinkt färbbar, aber klein und mit dunklerem Protoplasmaleib. Der Fettgehalt ist ein mäßiger. In und neben den Blutgefäßen sieht man ziemlich viele Leukocyten und es liegen noch Zellen sehr verschiedener Art und Abkunft daselbst. Die Kupffer'schen Sternzellen sind zweifellos ebenfalls vermehrt,

ein Teil dieser Zellen gibt Mastzellenreaktion. Die Wand der Zentralvene ist meist verdickt, und mit Rundzellen und Leukocyten teilweise infiltriert. Besonders schön läßt sich die Vermehrung des Bindegewebes mit der von Weigert modifizierten v. Gieson-Methode zeigen, womit auch die bindegewebige Natur der interacinösen Brücken und Balken sichergestellt ist. Dieser Befund ist weitaus der schönste und deutlichste, welchen ich in meiner Versuchsreihe erhalten habe, wie auch die Abbildung zeigt, und es ist unmittelbar deutlich, daß hier eine Cirrhose ausgesprochensten Grades vorliegt, zugleich mit parenchymatösen Degenerationen (siehe Abb. 3 u. 4, Tafel IV u. V).

Das fünfte Tier wurde am 20. Oktober 1906 operiert und mußte nach auffallend rascher Heilung wegen Schluß der Gallenblasenfistel drei Wochen später nachoperiert werden, was gut gelang. Von da ab blieb die Fistel in guter Verfassung. Das Tier reagierte auf Phosphor und Alkoholgemischgaben anfangs gar nicht. Nach dem Aufbinden leckte es die Galle nur wenig auf, und wurde danach nicht intensiv krank. Dann wurde es wieder lecksicher verbunden. Endlich gelang es durch kleine Gaben Phosphor das Tier zur Reaktion zu bringen. Es schied noch ca. 12 Tage Urobilin in der Galle aus und starb infolge der letzten Phosphorgabe.

Mikroskopisch verhielt sich das Parenchym ähnlich wie bei den Tieren der zweiten Gruppe, weshalb ich darauf verweise, andererseits ist auch eine stärkere Reaktion des interstitiellen Bindegewebes deutlich nachweisbar. Es hat eine bedeutende Proliferation der fibrillären Substanz stattgefunden und stärkere Infiltration mit lymphoiden und auch leukocytären Elementen sind entlang den Gefäßen und Gallengängen ausgesprochen. Diese sind vermehrt und zeigen häufig eine abgeplattete, eventuell sogar eine endothelartige Auskleidung.

Das sechste Tier, ein 10 kg schwerer Dalmatiner, Weißel genannt, wird am 9. Februar 1907 operiert, am 14. Februar 1907 enthält die Galle kein Urobilin und kein Urobilinogen mehr. Die Heilung erfolgt rasch. Das Tier war von vornherein lecksicher verbunden worden. Am 25. Februar erbricht das Tier plötzlich und hat Durchfälle, es macht einen recht kranken Eindruck. Die Galle enthielt da spontan eine sehr große Menge Urobilin und Urobilinogen. Der Verdünnungswert betrug 2000. Der Kotverdünnungswert 20. Am 26. Februar entleert sich aus der Galle nur glasiger Schleim, desgleichen am 27. Am 28. Februar enthält die Galle weder Urobilin noch Urobilinogen und sieht ganz gut aus, das Tier ist munter. Danach trat keine spontane Ausscheidung von Urobilin oder Urobilinogen in der Galle mehr auf. In den Monaten März, April und Mai wird das Tier zum Teil lecksicher verbunden, teils auch wieder aufgebunden. Da das Tier seine Galle nie so vollständig, wie andere Tiere aufleckt, trat ein Krankheitszustand, wie er früher beschrieben wurde, nicht auf. Am 24. Mai wurde das Tier aufgebunden und enthielt alsbald viel Urobilin und Urobilinogen in der Galle. Anfang Juni wurde es nun täglich mit großen Dosen Amyläthylalkohol 8—10:20 vergiftet, ohne daß eine Reaktion eingetreten wäre. Ich brauche nicht hinzuzufügen, daß das Tier vorher und während der Zeit lecksicher verbunden war. Am 5. Juli wurde eine Vergiftung mit Phosphor 0,05 eingeleitet,

die mittelstark ausfiel. Schon am 1. Tag enthielt die Galle darauf reichlich Urobilin und Urobilinogen. Am 8. Juli sehr stark, am 9. Juli war sie wieder frei davon. Dann frei bis zum 20. Juli wo nach erneuter Phosphorvergiftung 0,05 wiederum eine sehr starke Urobilinausscheidung in der Galle auftrat, seit der Zeit schied das Tier dauernd große Mengen von Urobilin und Urobilinogen in der Galle aus. Während der Monate August und September wurde das Tier verbunden und bekam während der Zeit eine sehr starke Thoraxdeformität, magerte stark ab und wurde sehr elend. Darauf wurde das Tier möglichst sorgfältig gefüttert und gepflegt und erholte sich auch wieder etwas. Vergiftungen wurden nicht mehr eingeleitet bis zum 1. November, an dem das Tier 5 mg Phosphor per Schlundsonde bekommt, am 10. November erliegt es dieser Vergiftung. Die Galle war in den letzten Monaten auffällig orangerot geworden und verwandelte sich nur schwer in Biliverdin.

Die Obduktion ergibt eine korrekte Ausführung der Operation. Der Ductus choledochus ist sowohl vom Darm wie von der Leber her fest verschlossen, das Zwischenstück ist exstirpiert. Die Leber ist klein, nicht geschrumpft, entzündliche Erscheinungen und Adhäsionen fehlen. Sehr auffällig ist eine leichte Gelbbraunfärbung des Pankreas, des Dünndarms und der regionären Lymphdrüsen, etwa wie wir sie bei Hämochromatose auch beim Menschen zu finden gewohnt sind.

Mikroskopisch zeigt sich nun eine ausgesprochene interstitielle Cirrhose im Beginne. Die Acini sind durch mäßig breite Bindegewebsbrücken geschieden, die ihrerseits viele Fibrillen zeigen, dagegen wenig Infiltrationserscheinungen. Der ganze Eindruck dieses Gewebes ist der eines Narbengewebes. Es fehlt nicht an neugebildeten Gallengängen, von denen ebenfalls nicht selten ein Zusammenhang mit dem Leberparenchym direkt nachweisbar ist. Auch tritt hier, wie bei Hund 4 dieser Reihe, eine schlauchartige Anordnung restierender Leberparenchymzellen in Erscheinung, die dann unmerklich zu Gallengängen übergeht. Ganz besonders sei aber hier hervorgehoben, daß die Leberzellen häufig ausgesprochene Mitosen zeigen, die über den ganzen Acinus verstreut sind. Es bestehen hier also entschieden regeneratorische Bestrebungen des Parenchyms. Die pathologischen Befunde der anderen Organe übergehe ich hier. Alles in allem kann man nicht zweifelhaft sein, daß in vorliegendem Falle eine deutliche Cirrhose in den Anfangsstadien vorliegt.

Der Hund 7, Feldmann, ist in vieler Hinsicht von ganz besonderem Interesse. Am 14. März 1907 operiert, bekam er spontan am 9. April eine massenhafte Urobilinausscheidung in der Galle. Vom 10.—15. April wurde nun sofort täglich eine Mischung von 8:20 Amyläthylalkohol eingegeben. Von da ab blieb die Urobilinausscheidung in dieser Galle ganz konstant. Schon im Mai fällt auf, daß die Galle, viel heller rötlich ist, und sich kaum noch zu Biliverdin oxydiert. Weitere Intoxikationen erleidet dieses Tier nun überhaupt nicht mehr, dagegen wird es dauernd mit größter Sorgfalt verbunden. Es frißt enorm, magert aber doch entschieden dabei ab. Im September tritt eine starke Deformierung des Brustkorbes auf und das Tier wird sehr schwach. Es wird darauf ein Stückchen Leber aseptisch exstirpiert, die Wunde heilt innerhalb von 8 Tagen vollkommen reaktionslos. Das Tier erholt sich wieder, aber

nicht lange und am 8. November bekommt es aus anderen Gründen 5 mg Phosphor mit der Schlundsonde. Daraufhin frißt das Tier schlecht und geht alsbald ein.

Die Obduktion ergibt normale Operationsverhältnisse, der Ductus choledochus ist vollkommen abgeschlossen. Der Dünndarm, das Pankreas und die regionären Lymphdrüsen zeigen wiederum eine deutliche gelbrötliche Färbung wie bei der menschlichen Hämochromatose. Die Leber ist klein, nirgends geschrumpft, nicht ikterisch, die Gallengänge sind frei von Cholangitis und sonstigen entzündlichen Veränderungen.

Mikroskopisch ist diese Leber auffallend wenig verändert. Das Parenchym zeigt geringe Degenerationserscheinungen, die Zellen sind im ganzen klein, dunkler gefärbt und enthalten häufig mehrere Kerne. Die Fettablagerung ist sehr spärlich. Im interacinösen Gewebe findet man viele kleine Stellen bindegewebiger Wucherung, die sich durch starkes fibröses Aussehen auszeichnen und durchaus den Eindruck von Narbengewebe machen; doch ist es nicht zu größeren Zügen dieser bindegewebigen Stränge gekommen, ebenfalls ist eine wesentliche Neubildung von Gallengängen nicht nachweisbar. Im ganzen gehen die Veränderungen über eben nachweisbare Cirrhose nicht hinaus. Ganz dieselben Veränderungen sind nun an dem 2 Monate früher exstirpierten Leberstück nachweisbar.

Das achte Tier ist dadurch ausgezeichnet, daß es weitaus am längsten beobachtet wurde, nämlich über $1^1/_2$ Jahre. Über den Beginn der Versuche mit diesem Tiere habe ich schon berichtet und füge die Tabelle bei, die ich damals mitgeteilt habe.

Protokoll. Hund 16, 22 kg, gr. schottischer Schäferhund (Wolf). Operation in Chloroform-Morphiumnarkose, Anlegung einer kompletten Gallenfistel in üblicher Weise am 30. Mai 1906. Die Operation gelingt gut, in den nächsten 2 Tagen ist das Tier aber weniger wohl, wie sonst die Tiere nach der Operation sind, keine Zeichen peritonitischer Reizung. Es erfolgt baldige Heilung und es resultiert eine ziemlich gute Gallenfistel. Stuhl ist vom 5. Tage frei von U., die Galle desgleichen. Im Harn weder U. noch Urobilinogen noch Bilirubin. Am 17.—20. Juni wird das Tier aufgebunden und sich selbst überlassen. Erst am 2. Tag leckt das Tier ordentlich Galle auf. Es erbricht aber nicht, nur profuse Durchfälle treten auf. Am 22. wieder Verband, am 23. Juni enthält die Galle noch Spuren von U., der Kotwert beträgt 15. Vergiftung mit Amylalkohol 12 ccm, Äthylalkohol 30. Es resultiert keine schwere Vergiftung, doch kann das Tier nicht mehr stehen. Nach 4 Stunden wird Galle entnommen, dieselbe enthält eine sehr große Menge Urobilinogen und U., V.-W. 2000, am nächsten Tage noch 200, am nächsten 15. Über das weitere Verhalten gibt die Tabelle Bescheid S. 447.

Konstante Urobilinausscheidung trat am 1. Juli 1906 auf und bestand bis zum Tode, der am 19. November 1907 spontan eintrat. Das Tier bekam nach seiner letzten Phosphorgabe keine Gifte mehr mit Ausnahme von 5 mg Phosphor im August 1907, welche das Tier aber gut ertrug. Im September 1907 trat eine äußerst starke Thoraxdeformität auf, in der Gegend des Herzens sank die Brustwand ca. fausttief ein. Das Tier

Tabelle Hund 16 (Wolf).

Datum	Art der Vergiftung	Urin		Galle		Stuhl
		Urob.	Ubgen.	Urob.	Ubgen.	Urob. + Ubgen.
23. VI.		0	0	30	Spur	15
24. VI.	Amylalkohol 12					
	Äthylalkohol 30	0	0	Spur	Spur	15
	Nach 4 Stunden	0	0	2000	++ pos.	30
25. VI.		Spur	0	200	pos.	40
26. VI.		0	0	Spur	0	30
27. VI.	0,2 Phosphor	0	0	1000	++ pos.	40
28. VI.		Spur	0	3500	++ pos.	30
29. VI.		Spur	Spur	150	pos.	90
30. VI.		0	0	Spur	Spur	60

war zweimal sehr hinfällig, im Mai 1907 und im September 1907. Beide Male erholte es sich durch sorgfältige Pflege und ausgesuchtes Futter. Im November 1907 trat aber ein Rückfall ein und das Tier ging an Entkräftung zugrunde. Die Galle war schon seit Mai 1907 ganz hell orangerötlich mit einem krieseligen Niederschlag, der aber amorph war, und oxydierte sich nur sehr schwer zu Biliverdin, wie man ja an dem Verband leicht feststellen konnte, der normalerweise bei den Gallenfisteltieren fast immer rein grün von zu Biliverdin umgewandeltem Bilirubin gefärbt ist. Bei diesem Tiere aber trat eine Grünfärbung nur am Rande und außerordentlich spärlich, hier und da auch gar nicht mehr auf. Eine Infektion der Gallenblase war zeitweise vorhanden, die an einem üblen Geruch der Galle zu bemerken war, doch heilte diese Cholangitis wieder aus. Die Obduktion ergab, daß die Operation gut geglückt war, nirgends bestanden Adhäsionen, nirgends entzündliche Veränderungen. Der Ductus choledochus liegt durchschnitten und getrennt und es ist eine Kommunikation zwischen Gallenwegen und Darm nicht vorhanden. Die Leber selbst ist mäßig groß, nicht granuliert, aber etwas ikterisch. Ihr seröser Überzug glatt und spiegelnd. Auf dem Durchschnitt sieht man die einzelnen Acini voneinander abgerückt und durch feine Gewebsstreifen getrennt. Mikroskopisch stellt sich dies dar als eine deutlich ausgeprägte Cirrhose. Zwischen den einzelnen Acini sind ziemlich breite, außerordentlich derbfaserige Bindegewebszüge vorhanden, die die einzelnen Acini zum Teil vollkommen voneinander trennen. In ihnen sieht man neugebildete Gallengänge, wenn auch nicht in großer Anzahl eingesprengt, von denen ebenfalls eine Verbindung mit Leberzellen, wenn auch selten nachweisbar ist. Das Parenchym der Leberzellen ist im ganzen ausgezeichnet erhalten, man sieht keine Zeichen stärkerer Degeneration (siehe Abb. 5, Tafel IV, V).

Beim Rückblick auf diese Gruppe von Tieren mit dauernder Funktionsstörung der Leber, die zum Teil außerordentlich lange Zeit bestand, lassen sich mit Ausnahme eines Tieres durchweg sehr ausgeprägte Cirrhosen nachweisen.

Daß im vorliegenden der Nachweis gelungen ist, daß erheb-

liche Funktionsstörungen mit einer mehr oder minder hochgradigen Bindegewebswucherung einhergehen, dürfte nicht zweifelhaft sein. Vor allem zeichnen sich diejenigen Fälle, welche mit starker Bindegewebsvermehrung einhergehen, auch durch eine dauernde Funktionsstörung aus. Dagegen konnte bei mangelnder Funktionsstörung entweder gar keine oder höchstens eine geringgradige Wucherung des interacinösen Gewebes festgestellt werden. Bei Besprechung dieser Verhältnisse möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß ja eventuell eine Gallenblasenfistel an sich schon Reizzustände setzen kann, namentlich bei etwa eintretender Gallenstauung, wie sie infolge von Cholangitis oder Zerrung der Gallenwege jederzeit bei einem solchen Gallenfisteltier auftreten kann. Endlich ist daran zu denken, daß die Galle von Gallenfisteltieren anders zusammengesetzt ist, als die normale Galle und daß eine chronische derartige Einwirkung immerhin ebenfalls einen Reiz bilden könnte.

Bei den vielen von mir angelegten Gallenfisteln habe ich keine Veranlassung gehabt, derartige Verhältnisse zur Erklärung der auftretenden Veränderungen heranziehen zu müssen, wenn man nicht die geringgradigen beobachteten Reizzustände bei den Tieren der ersten Gruppe etwa darauf beziehen will. Eine Gesetzmäßigkeit besteht also immerhin insofern mit Sicherheit, als nur entsprechend vorhandener Funktionsstörungen eine mehr oder weniger starke Bindegewebsvermehrung auftritt.

Auffallend ist aber, daß ein Parallelgehen zwischen der Stärke der Bindegewebswucherung und der Dauer des Bestandes der Funktionsstörung nicht nachweisbar ist. Als Beweis dafür muß ich die Tiere Weißel, Feldmann und Wolf der III. Gruppe anführen, von denen namentlich Feldmann nur geringe interstitielle Prozesse in der Leber aufwies, obwohl die Funktionsstörung sehr lange bestand. Ferner hätte man erwarten sollen, daß bei dem Tier Wolf, das über $1^1/_2$ Jahre eine dauernde Funktionsstörung der Leber hatte, noch viel stärkere bindegewebige Wucherungen anzutreffen hätten sein müssen, als wir sie tatsächlich gefunden haben.

Es wirft sich hier natürlich die Frage auf, was denn eigentlich die Ursache der bindegewebigen Wucherung ist, denn erst damit wäre ich imstande, eine Erklärung für solche anscheinenden Unstimmigkeiten zu geben. Aber wie hoch dürfen wir den Grad der Funktionsstörung bei Urobilinausscheidung überhaupt bewerten? Einstweilen steht nur fest, daß Urobilinocholie bei Gallenfisteltieren ein Ausdruck für eine Funktionsstörung der Leber ist. Denn wir sehen sie sowohl bei geringen Graden z. B. ganz im Be-

ginn von Vergiftungen, als auch bei den stärksten Graden der Parenchymstörung der Leber auftreten. Es liegen die Verhältnisse also so, daß auch geringere Funktionsschädigungen der Leber mit Urobilin- und Urobilinogenausscheidungen in der Galle einhergehen können. Somit braucht das lange Bestehen einer Urobilinocholie nicht notwendig einer schweren Funktionsstörung zu entsprechen. Wenn diese Vorstellung richtig ist, so müßte bei nur geringen Graden der Einwirkung von Giften die Veränderungen des Parenchyms der betreffenden Lebern auch bei langer Ausscheidung von Urobilin in der Galle nur gering sein. Das sind sie auch, wie gerade in diesen Fällen eben ausdrücklich hervorgehoben wurde (s. bei Hund Feldmann). Im Gegensatz dazu sind in den mit sehr starken Bindegewebswucherungen einhergehenden Lebern die Parenchymveränderungen äußerst erheblich.

Das muß von vornherein die Aufmerksamkeit namentlich auf das Parenchym lenken und da scheint mir eine Beobachtung nochmals ausdrücklicher Hervorhebung wert. Bei Hund Weißel habe ich der zahlreichen Mitosen gedacht, die im Leberparenchym anzutreffen sind. Man sieht daran, daß das Parenchym in lebhafter Progression ist, und da wir nach Untersuchungen bei der Regeneration von Lebern wissen, wie sehr sie dazu befähigt ist Verluste auszugleichen, so darf ich auch hier wohl annehmen, daß diese Leber in Regeneration ist, um Verluste auszugleichen. Somit ist die Leberzelle imstande, nach Überwindung der Intoxikation, wie es scheint, in weitem Maße sich wiederherzustellen, um endlich zu stabilen Verhältnissen zu führen, wie die Lebern gerade dieser 3 Hunde zeigen, die in der letzten Zeit einer Vergiftung überhaupt nicht mehr ausgesetzt waren, bis auf die allerletzten Tage bei Weißel und Feldmann. Von den angewendeten Giften bewirkt der Phosphor wohl die energischste Degeneration der Leberzellen. Es schien mir daher ganz besonders wertvoll, zu sehen, wie sich die Leber eines Urobilintieres verhielt (Feldmann), das, wie oben mitgeteilt, spontan plötzlich reichlichste Urobilinausscheidung in der Galle aufwies, und das ich durch Vergiftung nur mit Alkoholgemisch und nicht durch Phosphor zum dauernden Ausscheiden von Urobilin in der Galle gebracht hatte. Drei Monate vor dem Tod des Tieres hatte ich zum Vergleich ein kleines Leberstückchen exstirpiert. Dieses Stückchen weist nun genau dieselben auffällig geringen Bindegewebswucherungen und Parenchymveränderungen auf, wie ich sie bei diesem Tiere schon hervorgehoben habe. Es geht daraus hervor, daß trotz des Bestehens der Urobilinaus-

scheidung der Galle in der letzten Zeit Parenchymveränderung der Leberzellen nicht mehr stattgefunden haben.

In ganz ähnlicher Weise versuchte ich an dem am längsten beobachteten Hund mir ein Bild darüber zu verschaffen, wie die Parenchymveränderungen sich bei der langen Dauer der Urobilinausscheidung in der Galle gestalten. Werfen wir einen Blick auf die Abbildung, Tafel IV, V, Fig. 5, so zeigt sich ein wohlerhaltenes Parenchym und ein ganz besonders derbes interstitielles Bindegewebe, das wie eine alte Schwarte aussieht und den Eindruck ausgeheilter Zustände durchaus aufweist.

Aber auch noch aus einem anderen Grunde habe ich bei diesen Tieren vermieden, weiterhin mit Alkohol- und Phosphorvergiftungen vorzugehen. Es besteht ja noch die Möglichkeit, daß außer den direkt eingeführten Giften noch ein anderes, vielleicht inneres Agens schädlich auf die Leber einwirken könne. Diese Vorstellungen schienen namentlich bei den Tieren berechtigt, bei welchen das Urobilin spontan in der Galle auftrat. Nach Analogie mit dem Auftreten nach den Intoxikationen und nach dem klinischen Verhalten, mußte man hier an Autointoxikationen denken. Ähnlich bewirkt ja das Wiederauflecken der Galle bei vorher lecksicher verbundenen Tieren eine Autointoxikation, deren Genese uns ebenfalls unklar ist. Ich stelle mir vor, wenn es erlaubt ist, Vermutungen hier Raum zu geben, daß Resorption körperfremder Substanzen z. B. aus dem Darm solche Intoxikationen hervorbringt. Offenbar sind dies aber nur vorübergehende Erscheinungen, wie aus der raschen Wiederherstellung der Tiere hervorgeht und weiterhin daraus, daß dabei eine Progression der cirrhotischen Erscheinungen sich nicht zeigt, die man erwarten müßte, wenn dauernd ein inneres schädliches Agens hier noch mitwirkte.

All dies spricht dafür, daß in diesen Fällen stabile Zustände eingetreten sind.

Nicht so bei den Tieren, bei denen in der Leber eine sehr starke Bindegewebswucherung aufgetreten war. Dort sieht man überall zwischen den Fibrillen noch fibroplastische Substanz mit Anhäufung von Rundzellen als Zeichen von Reizerscheinungen, ferner sieht das Parenchym an vielen Stellen regelmäßig stark degeneriert aus, namentlich in der Nähe der bindegewebigen Wucherung, so daß unmittelbar der Eindruck entsteht, daß das Bindegewebe das Parenchym schädige. Doch sieht man an einzelnen Präparaten auch noch über das Andringen des Bindegewebes hinaus, mehr oder minder stark degenerierende Leberzellen

und oft auch eine ungewöhnliche Erweiterung der Blutkapillaren in jenen Gebieten (vgl. Abb. 3 a, Tafel IV, V). Zugleich ist eine Menge von weißen Blutelementen in diesen erweiterten Gefäßlumina. Alle diese Zustände weisen auf Reizzustände hin, die hier wohl nur von den degenerierenden Leberzellen ihren Ausgangspunkt nehmen können.

Einer weiteren sehr auffallenden Erscheinung begegnen wir oft, das sind eigentümliche Aufstellungen, welche die Leberzellen am Acinusrand nehmen. Es gibt da zwei Typen. Eine ganze Reihe Leberzellen zieht bandartig einer großen Strecke der Peripherie des Acinus parallel entlang. Sie sind fast immer stark degeneriert. Oder es stellen sich 2 Leberzellenreihen schlauchartig auf und finden im Bindegewebe eine mehr oder minder sichere Fortsetzung in Gallengängen. Sie schwenken sozusagen zwischen das Bindegewebe ein. Diese Zellen sind fast nie degeneriert. Ferner finden wir vereinzelte Zellen am Rande des Acinus, die ihrem Typus nach zu den bandartig aufgestellten gehören, ebenfalls stark degeneriert und häufig große Menge ikterischen Pigments enthaltend. Dies weist unmittelbar auf schwere Parenchymstörungen hin. Hier müssen wir auf die Frage eingehen, warum gerade der Rand des Acinus von eintretenden Schädlichkeiten hauptsächlich leidet, wenn auch nicht immer, denn ich habe ja selbst Fälle mitgeteilt, wo im wesentlichen das Zentrum des Acinus degeneriert ist, oder endlich der ganze Acinus ziemlich gleichmäßig.

Die Erscheinung, daß gerade in der Peripherie des Acinus auftretende Schädlichkeiten sich am häufigsten bemerkbar machen, ist auch für die menschliche Pathologie wohl bekannt. Eine einigermaßen ansprechende Erklärung gibt es dafür überhaupt nicht, doch ist die Erscheinung so konstant, daß ich hier nochmals besonders darauf aufmerksam machen will. Bei einem Erklärungsversuch müßte ich mich aber ganz auf das Gebiet von Hypothesen begeben, was ich zunächst vermeiden möchte. Es ist mir wichtiger, objektiv zu zeigen, daß Bindegewebswucherung und Parenchymschwund insofern etwas zu tun haben, als ja auch bei der zentralen Atrophie des Acinus das dortige Bindegewebe sich vermehrt, wenn auch wenig ausgiebig. In diesen Fällen sind die einzelnen pigmentüberladenen Zellen hauptsächlich nun dort anzutreffen (s. Abb. 1 a, Tafel IV, V). Ich glaube, daß diese Beobachtung Anhaltspunkte für ihr Entstehen abgibt und daß sie Parenchymzellen darstellen, die wohl längere Zeit Widerstand leistend, gänzlich von der Kommunikation mit Gallengängen abgeschlossen sind, aber

noch Pigment produzieren. Sie können es aber nicht genügend abgeben, stapeln es in sich und gehen endlich so zugrunde. Gerade solche Verhältnisse leiten vielleicht auch zur Erkenntnis des Entstehens der Gallenkapillaren hin, denn wenn die Leberzellen den Anschluß dorthin nicht mehr erreicht haben, dann sehen wir Zeichen von Degeneration an ihnen auftreten, im gegenteiligen Fall aber nicht. In einzelnen meiner Präparate zeigt sich mit hervorragender Deutlichkeit, daß die Gallenkapillaren unmittelbare Fortsetzungen von Leberzellen bilden und zwar meist von solchen, die sich zweireihig aufgestellt haben. Am Acinusrand verliert sich der Charakter der Leberzellen, das Protoplasma wird hell und die Kerne werden deutlicher. Dem unbefangenen Beschauer drängt sich dabei unmittelbar die Idee auf, daß man in diesen neu gebildeten Gallenkapillaren umgewandelte Leberzellen vor sich habe. Diese Theorie ist heutzutage zwar verlassen. Indes ob mit Recht, erscheint mir schon nach diesem Befunde zweifelhaft. Nun verfüge ich über ein Präparat, wo der ganze Acinus fettig degeneriert ist, am Rande aber in der Nähe des Bindegewebes sich einzelne Leberzellen erhalten haben, die aber noch innerhalb der Acinusgrenze liegen und damit als Leberzellen charakterisiert sind. An ihrer Aufstellung läßt sich vielfach eine schlauchförmige Anordnung erkennen, die mit dem Befunde sich neu bildender Gallengänge, wie sie sonst im Bindegewebe liegen, vollständig übereinstimmt. Zeichen von Proliferation, Mitosen lassen sich nirgends daran erkennen, auch keine Sprossenbildung, die etwa vom interstitiellen Bindegewebe dahin ausginge. Es scheint mir dies ein recht beachtenswerter Beweis für die Anschauung, daß solche Gallenkapillaren vielleicht doch direkt aus Leberzellen hervorgehen (s. Abb. 1 b, Taf. IV, V). Eine Entscheidung dieser Fragen ließe sich allerdings nur an einem sehr großen Material beibringen.

Ich glaube man darf aus all diesen anatomischen Verhältnissen folgern, daß schwere Parenchymstörungen mit Bindegewebswucherungen einhergehen, resp. ihre Ursache sind. Vorstellungen darüber, wie dies bedingt sei, sind ja schon mannigfach geäußert, so z. B. von Ackermann, der diesen Prozeß auf eine nekrotisierende Entzündung zurückführt. Dagegen spricht hier vor allem das Fehlen stärkerer leukocytärer Infiltration, denn man vergleiche dazu einmal den Infarktrand einer Niere, wo ja die deutlichste nekrotisierende Entzündung aufzutreten pflegt, die sich aber ganz anders darstellt. Eine andere Theorie, die ein reines Wachstum des Bindegewebes ex vacuo annimmt, erscheint nach dem Bild akuter Fälle, wo noch gar

nicht viel zerstört ist, nicht gerade wahrscheinlich. Der eigentliche Grund des formativen Reizes, der hier wirkt, ist wohl ebenso dunkel wie z. B. der bei Regenerationen nach Verletzungen.

Gibt es aber nicht weitere Stützpunkte für die Richtigkeit der Anschauung der primär parenchymatösen Schädigung und der sekundären bindegewebigen Wucherung? Da muß ich auf die zeitlichen Verhältnisse rekurrieren. Nun scheint da eine Entscheidung insofern sehr schwer, als aus dem vorliegenden Material nicht mit Sicherheit hervorgeht, ob die Bindegewebswucherung, oder die Funktionsstörung zuerst auftritt. Wir sahen, daß auch bei beginnenden Funktionsstörungen regelmäßig schon interacinöse Wucherungen nachweisbar waren. Wenn man aber die bindegewebige Wucherung als solche für die Funktionsstörung verantwortlich machen wollte, so müßte man fordern, daß sie andauere, wenn die bindegewebige Wucherung die eigentliche Veranlassung der Funktionsstörung gegeben hat. Denn sie bildet sich ja nicht zurück (nämlich die bindegewebige Wucherung), sondern hat eine vorwiegend progressive, eventuell stabile Tendenz. Ich habe schon früher erwähnt, daß fast alle Urobilintiere ein Stadium durchmachen, in dem sie nur während der Intoxikationen Urobilin und Urobilinogen ausscheiden, nachher nicht mehr, denn nicht alle kommen zum dauernden Ausscheiden des Farbstoffes. Die Untersuchung dieser Fälle hat aber ergeben, daß auch hierbei oft die ausgesprochensten bindegewebigen Wucherungen vorhanden sind und bleiben, während die Urobilinausscheidung d. i. die Funktionsstörung wieder verschwindet.

Damit ist mit Sicherheit festgestellt, daß der bindegewebige Anteil der Leber als solcher nicht die Ursache für die auftretende Funktionsstörung sein kann, sondern nur ihre Folge, und also sekundär ist. Daher müssen wir die toxische Lebercirrhose, von der ich hier berichtet habe, als primär parenchymatösen Prozeß auffassen, was auf Grund der von mir ausgeführten Experimente, namentlich in Rücksicht auf ihren engen Zusammenhang mit den Funktionsstörungen, wohl mit großer Sicherheit hervorgeht.

In welcher Weise darf man nun die gewonnene Erkenntnis für die Auffassung des Begriffes der Cirrhose überhaupt verwerten? Ich kann mich hier ja natürlich nur vorsichtig ausdrücken, doch seien einige Punkte berührt, welche damit eine nicht unwesentliche Aufklärung zu bekommen scheinen. So vor allem die Differenzen in den verschiedenen experimentellen Versuchen zur Erzeugung der Cirrhose. Solange die Leber eben fähig ist Intoxikationen zu überwinden, solange dürfen wir auch nicht erwarten, daß eine so weit-

gehende Funktionsstörung des Parenchyms eintreten wird, daß eine reaktive Bindegewebswucherung entsteht. Mit dem Auftreten der Funktionsstörung setzt aber auch die bindegewebige Wucherung sofort ein. Es ist hier der Punkt, wann eine Leber cirrhotisch wird, mit großer Schärfe markiert und darf für künftige Experimente wohl einen beachtenswerten Wegweiser abgeben. Bei dem Nachlaß der Einwirkung der Schädlichkeit kommt es zu einem Stillstand des Prozesses, der eventuell eine Art Ausheilung darstellt. Man wird eine um so stärkere Cirrhose erwarten dürfen, wenn diese Vorstellungen richtig sind, je öfter starke Schädlichkeiten das Parenchym betroffen haben, das aber in der Zwischenzeit Zeit gehabt hat, sich wieder zu erholen. Speziell diese Vorstellung prüfe ich in Rücksicht auf klinische Beobachtungen zurzeit noch und will sie auch weiter ausgedehnt prüfen.

Es geht aus diesen Befunden weiterhin hervor, eine wie eminente Widerstandsfähigkeit die Leber gegen alle möglichen schädigenden Einflüsse hat. Gelingt es doch nur bei einem ganz bestimmten und zweifellos nicht niederen Grad ihrer Schädigung sie dahin zu bringen, daß sie an Stelle des Bilirubins wenigstens teilweise Urobilin und Urobilinogen produziert. Fast möchte ich vermuten, daß dazu auch ein gewisser anatomischer Umbau der Leber notwendig ist, wie ihn Kretz[1]) und auch andere für die Cirrhose ja an und für sich hervorgehoben haben. Es wäre sonst nur schwer verständlich, warum akute Phosphorintoxikationen nicht regelmäßig ebenfalls zur Urobilinocholie führen.

Weiterhin gibt der Ausfall dieser Experimente Vorstellungen die ich über das hepatogene Auftreten des Urobilins früher geäußert habe, eine weitere Stütze, die ich gerade im Hinblick auf Angriffe, die in neuerer Zeit darauf erfolgt sind, nochmals hervorheben muß.

Eine andere Frage ist es, ob man nun für jede Form der Cirrhose eine primär parenchymatöse Störung fordern soll. Schwer vereinbar ist damit z. B. die Vorstellung, daß die an miliare tuberkulöse Affektionen oder an andere entzündliche, nur im Bindegewebe sich abspielende Reize sich anschließende Cirrhose, nun eine primär parenchymatöse sei. Die hier gezeichnete Form dürfte nur für rein toxische Hepatitiden eine strenge Geltung haben. Eine ätiologische Forschung wird hiermit wiederum unabweisbar und dürfte auf Grund der gewonnenen Erkenntnisse unsere Ansichten dann weiterhin klären.

1) Verhandlungen d. path. Gesellschaft 1904.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV, V.

Abbild. 1. Incipiente interacinöse Bindegewebswucherung (c) bei totaler fettiger Degeneration der ganzen Acini (d). Schlauchförmige Anordnung der am Rand des Acinus erhaltenen Leberzellen, Umwandlung zu Gallenkapillaren (b). Stark pigmentirte Reste von Leberzellen im Acinus (a). (Gruppe II, Hund 4, Jolly.)

Abbild. 2. Deutlich ausgeprägte Cirrhose. Bindegewebige interstitielle Wucherungen (a), Reste von Acinis (b).

Abbild. 3. Ausgeprägteste Cirrhose. Starke Deg.-Zustände am Rande der Acini (b) erweiterte Blutkapillaren (a). (Gruppe III, Hund 7, Cäsar.)

Abbild. 4. Durch Bindegswebswucherung isolierter Acinus (a) bei ausgesprochener Cirrhose. Gallengangswucherung (b). (Gruppe IV, Hund 7, Cäsar.)

Abbild. 5. Ablauf der parenchymatösen Deg.-Zustände, stark fibröse interstitielle Wucherungen (a), Cirrhose in Ausheilung? (Gruppe III, Hund 8, Wolf.)

XXVI.

Kleinere und kasuistische Mitteilungen.

Aus der II. med. Klinik zu München
(Direktor: Prof. Dr. Friedrich Müller).

Zur Kenntnis der Pepsinverdauung.

Von

Hans Fischer.

In einer vor kurzem veröffentlichten Arbeit „Zur Kenntnis des carcinomatösen Mageninhalts“ [1]) habe ich festgestellt, daß carcinomatöser Mageninhalt, der längere Zeit gestanden hat, reichlich Monoaminosäuren und namentlich Diaminosäuren (Basen) enthält.

Daß bei der normalen peptischen Verdauung diese kristallinischen Endprodukte der Eiweißspaltung entstehen, ist von vornherein nicht zu erwarten, da nach E. Fischer und seinen Mitarbeitern keines der zahlreichen synthetisch dargestellten einfachen Peptide durch Pepsin gespalten wird; in der Tat sind auch Monoaminosäuren, soweit sie mit einwandfreien Methoden gesucht wurden, bei Verdauungsversuchen mit normalem Magensaft nicht oder nur in ganz geringer Menge gefunden worden. Das Fehlen der Diaminosäuren ist dagegen noch nicht erwiesen; sie sind bisher bei der peptischen Verdauung überhaupt noch nicht gesucht worden. Es erschien mir daher notwendig, ihre Abwesenheit durch genaue Untersuchung ausdrücklich festzustellen; gleichzeitig leitete mich dabei die Hoffnung, die wirklichen, wahrscheinlich peptidartigen Endprodukte der peptischen Eiweißspaltung fassen zu können.

80 g Fibrin, das zur Zerstörung der anhaftenden Fermente vorher in Wasser gekocht war, wurde mit Hundemagensaft durch ca. 20 Tage verdaut; die erhaltene Lösung (ca. 1 Liter) wurde auf 5 % Schwefelsäure gebracht, die Basen (und Peptide) wurden durch konzentrierte Phosphorwolframsäurelösung gefällt. Der Niederschlag wurde unter hohem Druck abgepreßt, mit 4 %iger Schwefelsäure bis zum Verschwinden der Cl-Reaktion behandelt und in der üblichen Weise mit Baryt zerlegt. Dann wurden nach den in der oben erwähnten Arbeit angeführten Kossel'schen Angaben durch Erzeugung von Silberniederschlägen und durch schließliche Ausfällung mit Phosphorwolframsäure 3 Fraktionen erhalten, eine Histidin-, eine Arginin- und eine Lysinfraktion.

Die Histidinfraktion drehte zwar in schwefelsaurer Lösung rechts, nach Entfernung der Schwefelsäure links, wie es dem Histidin entspricht, lieferte aber mit Pikrolonsäure ein alkohollösliches Pikrolonat. Dieses wurde mit Schwefelsäure zerlegt, die Lösung mit Hopkins' Quecksilbersulfat-Reagens gefällt; der

1) Dieses Archiv Bd. 93 p. 98.

Niederschlag wurde zerlegt, die erhaltene Lösung von Schwefelsäure befreit und nach dem Einengen mit Alkohol gefällt; auf diese Weise wurde ein gut aussehendes amorphes weißes Pulver erhalten; es gab deutlich Biuretreaktion, jedoch keine Diazoreaktion und lieferte ein amorphes alkohollösliches Pikrolonat, enthielt also sicher kein Histidin.

Die Argininfraktion wurde zunächst durch Ausfällen mit Hopkins' Reagens, welches Arginin nicht niederschlägt, gereinigt. (Durch Zerlegung des Niederschlages wurde eine linksdrehende Lösung erhalten, die Biuretreaktion gab und ein alkohollösliches Pikrolonat lieferte.) Das Filtrat wurde von Quecksilber und Schwefelsäure befreit, die linksdrehende Flüssigkeit auf ein geringes Volumen eingeengt; Methylalkohol fällte nun eine zähe Schmiere, die in wenig Wasser gelöst und mit Äthylalkohol versetzt, einen gut aussehenden Körper lieferte. Dieser gab sehr intensive Biuretreaktion und lieferte ein anscheinend kristallinisches, alkohollösliches Pikrolonat; durch beide Eigenschaften unterscheidet es sich scharf von Arginin.

Die Lysinfraktion gab starke Biuretreaktion. Lysin in ihr nachzuweisen, gelang auf keinerlei Weise. Ich habe sie nochmals mit Hundemagensaft angesetzt, um zu sehen, ob die peptische Verdauung an einem bestimmten Punkt Halt macht. Über das Resultat werde ich demnächst an anderer Stelle berichten, ebenso über die Eigenschaften der oben erwähnten, aus der Histidin- und der Argininfraktion isolierten peptidartigen Substanzen.

Als Resultat der hier mitgeteilten Untersuchungsreihe ergibt sich die Feststellung, daß es nicht gelingt, nach 20tägiger Verdauung von Fibrin durch natürlichen Magensaft Diaminosäuren aus dem Verdauungsgemisch zu isolieren; bei der Zuverlässigkeit der verwendeten Methoden erscheint der Schluß gerechtfertigt, daß bei der normalen peptischen Verdauung Diaminosäuren in irgendwie beträchtlicher Menge nicht abgespalten werden.

Verlag von F. C. W. VOGEL in Leipzig.

Lehrbuch
der
Speziellen Pathologie u. Therapie der inneren Krankheiten.

Für Studierende und Ärzte

von

Dr. Adolf Strümpell,
o. ö. Professor und Direktor der medizinischen Klinik an der Universität Breslau.

Zwei Bände.

Mit 216 Abbildungen im Text und 5 Tafeln.

Sechzehnte neu bearbeitete Auflage.

gr. 8. 1907. Preis 20 M., geb. 24 M.

Handbuch der Kinderheilkunde.

Ein Buch für den praktischen Arzt.

Mit Anderen herausgegeben

von

Prof. Dr. **M. Pfaundler** in München. und Prof. Dr. **A. Schloßmann** in Düsseldorf.

2 Bände mit 61 Tafeln und 430 Textfiguren.

Lex. 8. Preis 60 M., geb. 70 M.

Atlas der Klinischen Mikroskopie des Blutes.

Zweite Auflage.

Bearbeitet von

Privatdozent Dr. **E. Meyer** und Prof. Dr. **H. Rieder** in München.

(Unter Mitwirkung von Dr. **G. Maurer** in München.)

4. 1907. Preis 15 M.

Die Fermente und ihre Wirkungen

von

Dr. phil. et med. **Carl Oppenheimer,**
Assistent am tierphysiologischen Institut der landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.

Zweite neubearbeitete Auflage.

gr. 8. 1903. Preis 12 M., geb. 13.25 M.

XXVII.

Aus der II. med. Klinik in München.
(Prof. Friedrich Müller.)

Zur Kasuistik des Adams-Stokes'schen Symptomkomplexes und der Überleitungsstörungen.

Von

Dr. Albert Heineke, Dr. Albert Müller u. Dr. H. v. Hösslin.

(Mit 6 Abbildungen, 12 Kurven und Tafel VI, VII.)

W. His[1]), später H. E. Hering[2]) haben durch anatomische und experimentelle Untersuchungen die Lehre begründet, daß der Kontraktionsreiz den Herzkammern durch das muskuläre Atrioventrikularbündel übermittelt wird. Zugleich brachten diese Untersuchungen die Erkenntnis, daß der Adams-Stokes'sche Symptomkomplex durch eine Schädigung des genannten Muskelbündels bedingt sein kann. Weiter gefördert wurde die Kenntnis der pathologischen Grundlage der Adams-Stokes'schen Krankheit durch die Experimentalarbeiten von Erlanger[3]), die von von Tabora[4]) bestätigt wurden. Die Autoren stellten fest, daß eine partielle Läsion des Bündels eine gradweise mit der Schwere der Läsion zunehmende Behinderung der Reizleitung veranlaßt, während die völlige Zerstörung des Atrioventrikularbündels die Beziehungen der Schlagfolge zwischen Vorhof und Kammer völlig aufhebt. Durch Anlegen einer Quetschklammer am His'schen Bündel wurde es durch verschieden starkes Anziehen der Klammer ermöglicht experimentell unvollständige Dissoziation zu erzeugen, d. h. die Leitung des normalerweise vom Vorhof auf den Ventrikel übergehenden Kon-

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 64.

2) Pflüger's Arch. CVIII 1905.

3) Centralbl. für Physiologie Bd. XIX Nr. 1. Journ. of expériment. medicine Vol. 8.

4) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. Bd. III H. 3.

traktionsreizes so zu erschweren, daß nur mehr jeder 2., 3. oder 4. Vorhofssystole eine Ventrikelkontraktion folgte. Nach gänzlicher Durchquetschung des Bündels nahm die Kammer nach kurzem Stillstand unabhängig vom Vorhof ihre eigene Schlagfolge, etwa 30 Systolen in der Minute auf, die Dissoziation war vollkommen.

So war der Adams-Stokes'sche Symptomkomplex als Folge der Alteration eines ganz bestimmten Teiles der Ventrikelscheidewand durch Experimentalarbeit verständlich geworden. Kein Wunder, daß sich in der Folgezeit Publikationen über einschlägige Fälle häuften. Einmal galt es ja zu prüfen, ob die Erfahrungen des Tierversuches in vollem Umfang auf die menschliche Pathologie übertragen werden dürfen. Das mußte hier zugleich die Entscheidung bringen, ob, wie zu erwarten, die physiologische Funktion des His'schen Bündels beim Menschen die gleiche war, wie beim Versuchstier. Dann war es aber auch von größter Wichtigkeit, die pathologische Grundlage des Symptomkomplexes in jedem einzelnen Falle kennen zu lernen, da diese ja für eventuelle therapeutische Maßnahmen bestimmend ist. Sehen wir ob die bis jetzt mit genügender Genauigkeit anatomisch und zugleich klinisch untersuchten Fälle in pathologisch-physiologischer Hinsicht mit den Erfahrungen des Tierexperimentes in Einklang zu bringen sind.

Betrachten wir zunächst diejenigen Fälle, die klinisch das Bild dauernder vollständiger Dissoziation geboten hatten. Wir müssen völlige Unterbrechung des Bündels erwarten, wir dürfen aber nicht so weit gehen, das zu verlangen. Der Nachweis erhaltener größerer oder kleinerer Vorhof und Ventrikel verbindender Teile des Bündels garantiert ja keineswegs funktionelle Intaktheit. Namentlich dann nicht, wenn im benachbarten Gewebe krankhafte, vielleicht entzündliche Veränderungen zu finden sind. Am meisten interessieren uns aber natürlich die Fälle mit unvollständiger Dissoziation, weil eine Forderung hier erfüllt sein muß: Das His'sche Bündel muß teilweise oder ganz erhalten sein, es muß sich nachweisen lassen, daß noch eine muskuläre Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel besteht. Weiter können wir in diesen Fällen den Befund anatomischer Veränderungen des Atrioventrikularbündels erwarten. Ob es sich nun aber um Fälle vollständiger oder unvollkommener Dissoziation handelt, die Erwartung krankhafter Prozesse am His'schen Bündel kann aus zweierlei Gründen getäuscht werden. Einmal besteht wahrscheinlich die Möglichkeit funktionellen Versagens des Bündels ohne nachweisbare anatomische Grundlage. Dann aber können ausgedehnte patholo-

gische Prozesse in der Ventrikelmuskulatur, speziell in der Ventrikelscheidewand, vielleicht die Ursache gleicher klinischer Erscheinungen sein.

Wir können für unsere Fragestellung natürlich nur die Fälle der Literatur verwenden, die neben genauer anatomischer Untersuchung klinisch so exakt beobachtet sind, daß der Entscheid möglich ist, ob es sich während der letzten Zeit des Lebens um völlige oder unvollkommene Dissoziation gehandelt hat.

Betrachten wir zunächst die Fälle vollkommener Dissoziation. Schmoll[1]) beobachtete eine 66jährige Frau, die seit 8 Monaten an Anfällen litt und das Bild völliger Leitungsunterbrechung bot. Die mikroskopische Untersuchung ergab neben Narbenbildung in der ganzen Ausdehnung des His'schen Bündels mit Atrophie der Muskelzellen eine völlige Abtrennung des Bündels von der Kammermuskulatur durch Narbenbildung. In dem Fall von Luce[2]) handelte es sich bei einer Pulsfrequenz von meist 28 wohl ebenfalls um völlige Selbständigkeit der Kammerschlagsfolge. Die anatomische Untersuchung durch Fahr[3]) zeigte eine völlige Zerstörung des Atrioventrikularbündels durch eine gummöse Neubildung. Gibson[4]) berichtet über einen 53jährigen Mann, bei dem der unveränderlich niedrigen Pulsfrequenz nach zu urteilen, ebenfalls völlige Leitungsunterbrechung bestanden hatte. Das His'sche Bündel war in fibröse Massen eingelagert, doch wird nicht mitgeteilt, ob es vollkommen zerstört war. Dagegen lauten die Angaben von Keith u. Miller[5]) über einen weiteren Fall bestimmt. Das His'sche Bündel war zum weitaus größten Teil vollständig zerstört, das Herzfleisch von narbigen und gummösen Herden durchsetzt. Weiter wurde schwieliges Narbengewebe an der Basis und am Hilus der rechten Lunge und eine völlige Obliteration der Vena cava superior gefunden. Es handelte sich um einen Mann der vor 20 Jahren luetisch erkrankt war und schon seit 8 Jahren ärztlich beobachtet wurde. Er litt an Bradykardie und einer mächtigen Erweiterung der Venen in der Mitte und an der rechten Seite des Bauches, wie an der Außenseite des rechten Beines. Zum Tode führte eine eitrige Peritonitis nach Apendicitis. Die klinischen Daten von Chapmann[6]) sind leider insofern unvollkommen als über die Herzaktion während der letzten Zeit des Lebens nur mitgeteilt wird, daß der Puls 33—44 betrug. Es ist also in diesem Falle keineswegs bewiesen, daß die Dissoziation stets vollkommen war.

Großes Interesse haben für unsere Fragestellung die Fälle unvollständiger Dissoziation, wie oben begründet. So beobachteten Hay und

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 87.
2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 74.
3) Virchow's Archiv 188.
4) The Practioner. May 1907.
5) Lancet 1906 Vol. II p. 1429.
6) Lancet 1906 Vol. II, p. 219 u. Transactions of the clinical society Vol. XXXI p. 284, Vol. XXXIII p. 34.

Moore[1]) bei einem 65jährigen Mann, der schon seit 8 Jahren an Bradykardie litt, noch am Todestage eine zeitweilige Pulsfrequenz von 120 in der Minute. Der mikroskopische Befund war der einer teilweisen Obliteration des His'schen Bündels durch fibröses Narbengewebe mit frischer entzündlicher Infiltration. Auch bei dem Kranken, den Gibson[2]) untersuchte, war die Dissoziation bis zum Tage des Todes unvollkommen. Das Atrioventrikularbündel zeigte kleinzellige Infiltration und starke Zunahme des fibrösen Gewebes zwischen den Muskelfasern. James Barr[3]) berichtet über einen 64jährigen Mann, der vor $1^1/_2$ Jahren den ersten Anfall von Bewußtlosigkeit gehabt hatte. Die Pulsfrequenz betrug noch am letzten Tage des Lebens wiederholt über 80. Bei der Untersuchung des Herzens fanden sich atheromatöse Veränderungen des Ventrikelvorhofseptums mit erheblicher Beeinträchtigung des His'schen Bündels, das mehr als zur Hälfte in fibröses Gewebe umgewandelt war. Schließlich teilt Gibson[4]) noch einen Fall teils völliger, teils unvollständiger Dissoziation mit, bei dem das Atrioventrikularbündel in ganzer Länge vorhanden, aber von Fett durchwachsen war.

Fassen wir zusammen, so ist in allen exakt beobachteten Fällen, bei denen das His'sche Bündel vollkommen zerstört war, klinisch völlige Dissoziation konstatiert worden. Umgekehrt war in all den Fällen mit unvollständiger Dissoziation bis zum Tage des Todes, die muskuläre Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel vorhanden und nur mehr oder weniger alteriert. Die bis jetzt am kranken Menschen gesammelten Erfahrungen über die Pathologie des Atrioventrikularbündels stehen also in gutem Einklang zu den experimentell ermittelten Tatsachen. Sehen wir, ob unsere Fälle in dieser Hinsicht Neues lehren. Wir teilen zunächst den klinischen und anatomischen Befund des 1. Falles mit.[5])

1. J. E., Schneider, 44 Jahre. Keine Kinderkrankheiten, auch später keine fieberhafte Erkrankung. 1882 luetische Infektion, die mit einer Schmierkur behandelt wurde. Seit dem 27. August 1906 kurzdauernde Anfälle von Bewußtlosigkeit in unregelmäßigen Zwischenräumen, vorwiegend nachts, oft gehäuft. Pat. merkte es stets vorher, wenn ein derartiger Insult eintrat und wußte es, wenn er einen Anfall gehabt hatte. Während des Anfalls extreme Blässe, nachher starke Rötung des Gesichtes. Seit Ende August Herzklopfen und Kurzatmigkeit bei körperlicher Anstrengung. Mattigkeit und Müdigkeitsgefühl.

Status vom 24. Oktober 1906. Kräftig gebaut, gut genährt, Haut blaß, nicht cyanotisch, keine Ödeme. Prompte Pupillenreaktion, die rechte etwas weiter als die linke. Seitliche Schilddrüsenlappen mäßig vergrößert, weich. An der rechten Halsseite nußgroßer, derber Knoten,

1) Lancet 1906 Vol. I p. 139, Vol. II p. 1271.
2) Brit. med. Journal 1906 Vol. II p. 1113.
3) Brit. med. Journal 1906 Vol. II p. 1122.
4) Quaterly Journal of Medicine. Januar 1908.
5) Siehe auch Münch. med. Wochenschr. 1907 p. 1962.

gut verschieblich, der sich beim Schluckakte mitbewegt. Am Hals beiderseits starke Erweiterung der Venen mit mächtiger grobwelliger Pulsation, ca. 120 Wellen in der Minute. An der Carotis, gut fühlbar, 40—80 rhythmische Pulse. Die venösen Pulsationen selbst in der Schläfengegend noch gut erkennbar. Die ganze Herzgegend wird systolisch gehoben. Herzgrenze: relative Dämpfung unterer Rand der 2. Rippe, 2 Finger breit außerhalb der Mammillarlinie, 3 Finger breit rechts vom rechten Sternalrand. Absolute Dämpfung: unterer Rand der 4. Rippe, Mammillarlinie, 1 Finger breit rechts vom rechten Sternalrand. Dämpfung über den oberen Teilen des Sternums. Herztöne: über allen Ostien 2 laute reine Töne, in der Diastole noch 4—6 leise Schallphänomene. Keine Arteriosklerose, keine Blutdrucksteigerung. Urin: Spur Eiweiß, einzelne granulierte Cylinder.

Während des Krankenhausaufenthaltes war die Herzaktion im ganzen stets rhythmisch, nur vereinzeltes Aussetzen des Radialpulses bei Extrasystolen, die als Stoß in der Herzgegend empfunden wurden. Die Frequenz der Ventrikelsystolen wechselte indessen beträchtlich. Meist bestánd Bradykardie, 36—41 Pulse in der Minute, fast ebenso oft erhöhte Pulsfrequenz von 100—120 Schlägen, viel seltener annähernd normale Schlagfolge von 50—54 Systolen in der Minute. Jeder dieser 3 Typen konnte stundenlang gleichmäßig fortdauern, doch wechselte die Pulsfrequenz auch oft innerhalb kurzer Zeit wiederholt. Der Übergang erfolgte meist ganz plötzlich und unmittelbar, einmal durch eine Schlagfolge vom Typus des Pulsus bigeminus, die graphisch nicht registriert werden konnte. Häufig gab auch einer der Anfälle, die jetzt geschildert werden sollen, den Anlaß zum Frequenzwechsel.

Der Anfall begann mit einem Gefühl, als ob eine Welle vom Herzen zum Kopf hinaufschlüge. Der Kranke stieß häufig einen Schrei aus, oder sagte noch rasch „jetzt kommt der Anfall". Dann sank er vollkommen bewußtlos in die Kissen. Der Kopf war nach hinten gewandt, die Augen weit offen, die Pupillen stark dilatiert, die rechte extrem weit, beide reaktionslos. Die Atmung war stöhnend und beschleunigt. Häufig stellten sich klonische Zuckungen in Armen und Beinen ein. Das Gesicht war nach dem Einsetzen des Anfalls sehr blaß, wurde gegen das Ende stark gerötet und bedeckte sich mit Schweiß. Nach $^1/_4$—$^1/_2$ Minute kehrte das Bewußtsein wieder und nach wenigen Sekunden war dann das Sensorium völlig frei. Der Kranke fühlte sich sehr matt und abgeschlagen.

Ganz kurz vor Beginn des Anfalls war regelmäßig ein plötzliches Aufhören des Radialpulses zu konstatieren. Erst gegen das Ende des Insultes fühlte man wieder vereinzelte seltene Schläge, dann mit der Rückkehr des Bewußtsein einen langsamen, oft arhythmischen Puls, der nach wenigen Sekunden in einen der regelmäßigen Pulstypen überging. Die Halsvenen schwollen während der Anfälle stark an. Namentlich bei den kurzen Anfällen pulsierten die Halsvenen in unverändertem Rhythmus weiter. Bei den länger dauernden Insulten zeigte sich meist eine bedeutende Verlangsamung der venösen Schläge, ja es konnte häufig das völlige Fehlen jeder venösen Pulsation an den stark geschwellten,

als dicke Stränge sichtbaren Halsvenen sofort nach dem Einsetzen des Anfalls konstatiert werden.

Neben diesen ausgebildeten Komplexen, von $^1/_4$—$^3/_4$ Minuten Dauer, kam es noch zu rudimentären Attacken, bei denen es nicht zur Bewußtlosigkeit kam, weil das Aussetzen des Pulses nur wenige Sekunden dauerte. Der Kranke nannte das „halbe Arbeit". Die Häufigkeit der Anfälle wechselte ungemein, sie traten 1—24 mal in 24 Stunden auf. Nur an einem Tage des Spitalaufenthaltes kein Anfall. Sie kamen vereinzelt oder in ganzen Serien. Kein Einfluß der Tageszeit, keine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme oder körperlicher Bewegung war zu erkennen. Durch Druck auf den Vagus konnten die Anfälle nicht ausgelöst, durch Atropininjektionen nicht kupiert werden.

Bemerkt sei noch, daß nach Treppensteigen eine geringe Zunahme der jeweiligen Pulsfrequenz eintrat. Der Kranke wurde ohne jeden Erfolg einer antiluetischen Behandlung (Jod und Quecksilber) unterworfen und verließ am 15. November 1906 ungebessert das Krankenhaus.

Die Diagnose des Leidens machte keine Schwierigkeit. Die Bradykardie war nicht durch Extrasystolen vorgetäuscht, der Ventrikel kontrahierte sich nicht öfter als der Carotispuls zu fühlen war. Die starke, frequente Schlagfolge der Halsvene bewies andererseits, daß der Vorhof in weit schnellerem Rhythmus schlug. Es folgte also nicht jeder Vorhofsystole eine Kontraktion der Kammer, die funktionelle Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel war gestört. Der Wechsel der Pulsfrequenz zwischen 36 und 120 Schläge, wie die Frequenzzunahme nach Treppensteigen, bewies zugleich, daß die Schlagfolge der Kammer doch noch vom Vorhofsrhythmus abhängig war. Bei Kammerautomatie bleibt die Zahl von 30 Pulsen in der Minute ja fast unverändert erhalten. Es war also bei unserem Fall leicht zu erkennen, daß es sich um unvollständige Dissoziation handeln mußte und die aufgenommenen Kurven bestätigten diese Annahme. Es gelang die Herzaktion bei den 3 oben geschilderten, miteinander abwechselnden Typen der Pulsfrequenz graphisch darzustellen.

Die Kurve 1 wurde bei einer Pulsfrequenz von 100 in der Minute geschrieben, oben ist die Halspulsation, unten der Carotispuls isoliert registriert. Jeder Vorhofskontraktion folgt eine Ventrikelsystole. Während normalerweise aber die Kontraktion der Kammer der Vorhofsystole unmittelbar folgt, rückt hier die Ventrikelwelle v weit von der Vorhofswelle a ab. Das zeitliche Intervall zwischen dem Beginn der Vorhofskontraktion und dem Anfang der Kammersystole beträgt hier 0,36", während es für das normale Herz mit 0,12" angegeben wird. Es ist also bei unserem Kranken auch zu

Zeiten, wo jede Systole des Vorhofs eine Ventrikelkontraktion anregt, die Zeit der Überleitung des Reizes bedeutend verlängert.

Kurve 1.

Kurve 2 zeigt oben die Pulsation der Supraclaviculargrube, unten den Carotispuls bei 54 Ventrikelsystolen in der Minute. Jede 2. Vorhofskontraktion löst eine Kammersystole aus. Die Überleitungszeit beträgt 0,40".

Kurve 2.

Die 3. Kurve wurde in der gleichen Weise wie 1 und 2 bei einer Pulsfrequenz von 39 Schlägen in der Minute erhalten. Jeder 3. Vorhofssystole entspricht eine Ventrikelkontraktion. Die Überleitungszeit beträgt 0,37".

Kurve 3.

Kurve 4 registriert den Spitzenstoß bei der Pulsfrequenz 36, 3 venöse Pulsationen fallen auf einen arteriellen Puls. Das Ende der Kurve zeigt den Übergang in die 3fache Pulsfrequenz. Die Perioden c—d und d—e betragen genau den dritten Teil der langen

Perioden a—b. Es folgt hier also jeder Vorhofssystole eine Kontraktion der Kammer. Der Übergang erfolgt durch Einschaltung zweier Perioden, deren Länge nicht in ein bestimmtes Verhältnis zu a—b zu setzen ist. Die erste ist erheblich, die zweite nur wenig länger als c—d und d—e.

Kurve 4.

Unsere Kurven bringen somit den Beweis, daß es sich bei unserem Kranken um unvollständige Dissoziation handelte. Der auffallende Wechsel der Pulsfrequenz, die 3 oben besprochenen Pulstypen waren der Ausdruck des wechselnden Grades der Leitungsstörung zwischen Vorhof und Ventrikel.

Kurz seien nun noch die Anfälle besprochen. Schmoll[1]) legt für die Erklärung der Anfälle bei unvollständiger Dissoziation besonderes Gewicht auf die experimentellen Erfahrungen Erlanger's, nach denen bei Übergang der unvollkommenen in völlige Dissoziation zunächst der Ventrikel still steht. Nach Schmoll ist der Anfall die Zeit, die der Ventrikel in Ruhe bleibt bis er im eigenen Rhythmus zu schlagen beginnt. Für unseren Fall können wir die Erklärung Schmoll's nicht akzeptieren. Dagegen spricht mit Entschiedenheit der Umstand, daß wir niemals, auch direkt nach den Anfällen nie, völlige Dissoziation beobachtet haben. Die Anfälle kamen auch dann gehäuft vor, wenn bei frequentem Puls lediglich eine Verlängerung der Überleitungszeit ohne Ventrikelsystolenausfall bestand. Direkt nach den Anfällen schlug dann der Ventrikel in unverändert frequentem Rhythmus weiter.

Es wurde oben erwähnt, daß während der Anfälle häufig, aber keineswegs immer die Vorhofswellen langsamer wurden oder selbst schon bei Beginn des Anfalls ganz aufhörten. Vielleicht löste also ein pathologisches Verhalten der Vorhöfe den Anfall aus. Wir haben aber keinen Beweis gegen die Anschauung anderer Autoren, die dieses ja häufiger beobachtete Verhalten der Venenwelle einer

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 87.

Lähmung des Vorhofs zuschreiben. Auf eine Erkrankung des Nervus vagus oder des Vaguszentrums wiesen keinerlei Symptome hin. Wir wissen in unserem Falle nicht, wie die apoplektischen Insulte zustande kamen.

Anhangsweise sei noch einer Rhythmustörung gedacht, die die linke Seite unserer 1. Kurve zur Anschauung bringt. Die Carotiskurve zeigt nach dem 3. Pulsschlage eine Extrasystole (5) mit kompensatorischer Pause, die rhythmische Periode ist also erhalten. Die Venenkurve läßt an der entsprechenden Stelle eine Carotiszacke erkennen (5). Die Vorhofzacke 6 erfolgt an richtiger Stelle, ebenso die Vorhofszacke 9, dazwischen ist aber eine Zacke 7 eingeschaltet, die nur einer Vorhofskontraktion entsprechen kann. 8 ist wieder Carotiszacke. Es handelt isch also um eine Vorhofskontraktion an atypischer Stelle (7), die den Rhythmus der Vorhofskontraktion nicht stört, eine intrapolierte Vorhofsextrasystole. Am Ventrikel können, wie das Tierexperiment lehrt[1]), Extasystolen nur dann interpoliert werden, wenn er seinen Kontraktionsreiz vom Vorhof empfängt und so langsam schlägt, daß der der Extrasystole folgende Reiz außerhalb der kompensatorischen Pause fällt. Erzeugt der Vertrikel selbst seinen Kontraktionsreiz, schlägt er automatisch, so folgt der Extrasystole stets ein Wechsel der Schlagfolge. Das Vorkommen interpolierter Vorhofsextrasystolen findet demnach seine Erklärung darin, daß auch der Vorhof seinen Kontraktionsreiz nicht selbst erzeugt, sondern ihn von den großen Venenstämmen übernimmt.

Der Zustand des Kranken blieb nach Austritt aus dem Krankenhause ziemlich unverändert. Herr Dr. Epstein teilte uns mit, daß zwar die Häufigkeit der Anfälle später nachließ, daß sich aber eine fast kontinuierliche Brachykardie von 30—40 Pulsen entwickelte. Ohne vorhergehende Vorboten ist der Kranke, der noch am Tage vorher in die Sprechstunde gekommen war, am 21. Mai 1907 plötzlich gestorben. Herr Dr. Epstein hatte die Freundlichkeit, die Autopsie zu ermöglichen. Wir bringen das Sektionsprotokoll im Auszug (Herr Dr. Rössle).

Das Herz ist stark vergrößert, seine Kammern und Atrien sämtlich weit, Epikard glatt und glänzend. Die epikardialen Venen auffallend weit und stark gefüllt. Das Endokard der beiden Kammern zeigt im Bereich des Ventrikelseptums hochgradige, rein weiße Undurchsichtigkeit (Abb. 1 Tafel VI, VII). Beim Befühlen ergibt sich, daß die Scheidewand außerordentlich unelastisch, derb, fest und an einer Stelle mitten in der unteren Hälfte sehr dünn ist, so daß sie gegen das Licht gehalten durchscheinend sich erweist und leicht bei Druck nach rechts oder links etwas ausgestülpt wird. Eine tiefe Einziehung findet sich unterhalb der hinteren Aortenklappe. Die fibrösen Narben ziehen noch z. T. in die vordere Herzwand hinein. Im übrigen ist das Herzfleisch dunkelsaftigbraunrot,

1) H. E. Hering, Pflüger's Archiv 107.

ziemlich blutreich und ohne Narben. Trabekel verstärkt. Sämtliche Klappenapparate intakt. Kranzarterien mäßig weit mit wenig gelben Flecken, ohne Verkalkung. Intima der Pulmonalis ganz, die der Aorta fast ganz fleckenlos, ohne Erhabenheiten.

Als weitere autoptische Befunde verdienen Erwähnung: Strahlige Narbe der Leberkapsel, Narben und Gummata der Hoden. Höchstgradige luetische Veränderungen der rechten Niere mit Bildung eines narbigen, von gummösen Herden durchsetzten Gewebes, das nur spärliche Reste des Nierenparenchyms enthält und von einer starken Fettkapsel umgeben ist.[1]) Die Prominenz an der rechten Halsseite erwies sich als Teil der Schilddrüse. Nichts Krankes im Mediastinum.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden mehrere Stücke der unteren Hälfte des Ventrikelseptums in Celloidin eingebettet. Ebenso ein 6 cm hohes Stück der Ventrikelscheidewand vom vorderen Rand des Septum membranaceum bis zur hinteren Herzwand, das zur Untersuchung des His'schen Bündels in Serienschnitte zerlegt wurde. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin und Eosin, teilweise auch mit Elastin gefärbt. Erwähnt sei noch, daß vorher schon einzelne Teile des Ventrikelseptums mit dem Gefriermikrotom geschnitten und mit Sudan behandelt worden waren.

Die Muskulatur des Septums ist von derben narbigen Bindegewebsmassen und gummösen Herden völlig durchsetzt. Die Schwielenbildung nimmt an manchen Stellen die ganze Breite des bis auf 1 cm und weniger verdünnten Ventrikelseptums ein und zeigt an einzelnen Stellen fast knorpelige Beschaffenheit. Die gummösen Herde bilden alle Übergänge von kleinen dichten Rundzellenanhäufungen zu bohnengroßen Herden, deren nekrotisches, mitunter in der Mitte verkalktes Zentrum von einem schmalen Lymphocytenwall eingesäumt, von schwieligem Bindegewebe ringförmig umgeben ist. Fast überall finden sich, auch ohne Bildung zirkumskripter herdförmiger Anhäufungen, streifen- und strichförmige Lymphocyteninfiltrate, namentlich entlang schmalen Septen zwischen den einzelnen Muskelbündeln, vielfach auch dem Verlauf kleiner Gefäßchen folgend. Häufig ist auch die Muskulatur selbst dicht durchsetzt von Rundzellen, die sich mehr oder weniger dicht zwischen die einzelnen Fasern eindrängen. Durchweg zeigen die kleinsten und mittleren Arterien sehr starke, meist ringförmige Verdickung der Intima mit wechselndem Zellgehalt und meist reichlichen elastischen Elementen. Diese Gefäßveränderungen, die auch in den Resten der rechten Niere wie in den gummös erkrankten Hoden zu finden sind, sind an den Stellen überwiegender Narbenbildung am ausgeprägtesten. Nirgends regressive Metamorphosen der Intima. Auch in den Gefrierschnitten nirgends Verfettungen der Gefäßintima nachweisbar; auch die Ventrikelmuskulatur zeigt nirgends fettige Degeneration. Das verdickte undurchsichtig weiße Endokard erweist sich mikroskopisch als bis $^1/_2$ cm dicke Schicht von elastischen und Bindegewebsfasern mit gleichmäßig eingestreuten schmalen langen Zellkernen. Hier und da in den tiefsten Schichten

1) Dissertation Alb. Mouth. München 1908.

undichte, wenig zirkumskripte Lymphocyteninfiltration, nur an wenigen Stellen kleine Verkalkungen.

Das His'sche Bündel ist vollkommen erhalten, weder durch größere Infiltrationsherde noch durch Narbenzüge unterbrochen. Unsere Abb. 2, Tafel VI, VII zeigt die keilförmige Form des Bündels, dem oberen Ende der Ventrikelmuskulatur aufsitzend. Der breite linke Schenkel läßt sich auf anderen Schnitten noch eine Strecke an der 1. Seite der Septummuskulatur entlang laufend verfolgen. Der rechte Schenkel ist sehr schmal und läßt sich nur bis zu der Stelle erkennen, wo er an die Ventrikelmuskulatur herantritt. Zwar finden sich hier einige größere Infiltrationsherde, doch scheint der rechte Schenkel nur sehr schwach entwickelt, nicht destruiert zu sein. Unsere Untersuchungen am normalen Herzen haben uns gezeigt, daß in dieser Hinsicht die Verhältnisse sehr variieren können. Wir sind in der Lage, das Atrioventrikularbündel eines erwachsenen menschlichen Herzens abbilden zu können, das sich vollständig unter das Endokard des linken Ventrikels fortsetzt, ohne die Abzweigung eines rechten Schenkels erkennen zu lassen (s. Fig. 1—6). Herr Dr. Versé hatte die Freundlichkeit, die photographische Reproduktion zu ermöglichen. Da die Differenzen in der Aufteilung des Bündels für die Beurteilung pathologischer Fälle von Wichtigkeit sind, werden wir eine größere Serie menschlicher Herzen darauf untersuchen lassen.

Das Bündel ist also völlig erhalten von der Vorhofs- bis zur Ventrikelmuskulatur, es zeigt jedoch erhebliche Veränderungen, die noch zu schildern sind (Abb. 3, Tafel VI, VII). Sofort fällt schon bei schwacher Vergrößerung der große Reichtum an Zellkernen auf. Genaue Betrachtung lehrt, daß das ganze Muskelbündel dicht von Rundzellen durchsetzt ist, die meist diffus zwischen den einzelnen Muskelfasern zahlreich zerstreut liegen oder seltener kleinste und größere Infiltrationsherdchen bilden. An der Grenze gegen das umgebende Bindegewebe ist diese Infiltration überall am ausgeprägtesten und erreicht hohe Grade in den unteren der Ventrikelmuskulatur anliegenden Partien. In der unmittelbaren Nachbarschaft des Bündels nirgends Narbenzüge oder nekrotische Herde zu entdecken. Zwar ist die Septummuskulatur etwa 1 cm unterhalb der Stelle, wo das Bündel an sie herantritt von einem größeren, sehr derben Narbenzug durchsetzt, doch sind die obersten Teile des Septums durch ihn keineswegs isoliert.

Stellen wir nun das klinische Verhalten und das Untersuchungsresultat einander gegenüber, so sehen wir, daß in unserem Falle gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der experimentellen Forschung herrscht. Nach diesen war bei unvollständiger Dissoziation der Nachweis der Vorhof und Ventrikel verbindenden Muskelbrücke zu verlangen, zu erwarten waren pathologische Veränderungen des Bündels. Beide Forderungen sind erfüllt. Das His'sche Bündel ist erhalten, hier sogar vollständig erhalten, aber hochgradig diffus infiltriert und von kleinen und kleinsten Lymphocytenherdchen durchsetzt. Eine nicht zu lösende Frage muß es freilich bleiben, ob die „partielle Läsion" des His'schen Bündels

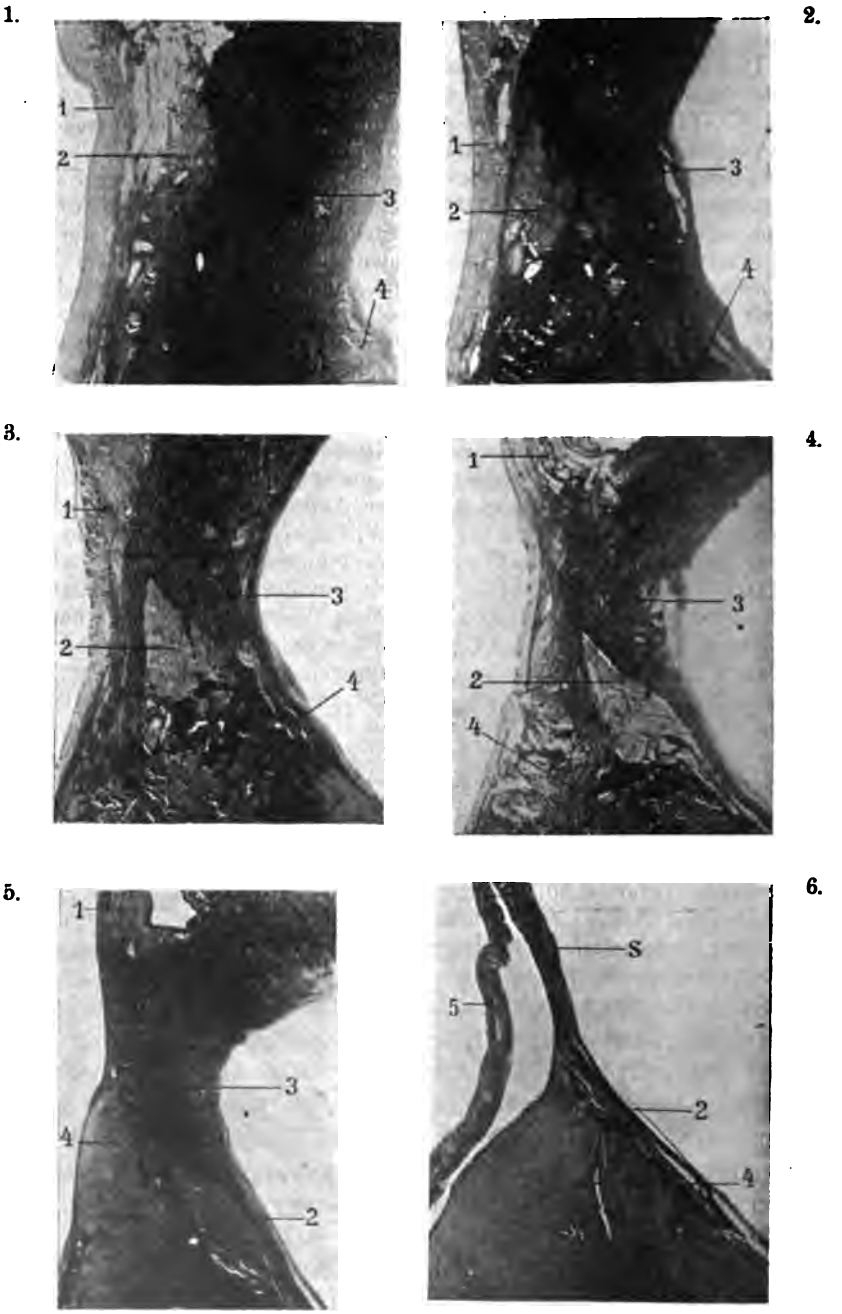


Fig. 1—6. 1 Muskulatur des rechten Vorhofs. 2 His'sches Bündel. 3 Atrioventrikuläre Bindegewebsscheide. 4 Muskuläre Ventrikelscheidewand. 5 Tricuspidalis. S Septum membranaceum.

in der geschilderten Infiltration des geschlossenen Muskelstranges zu erblicken ist, oder ob die ausgedehnten luetischen Veränderungen des Ventrikelseptums allein genügt haben würden, die Reizleitung zur Ventrikelmuskulatur bis zur unvollständigen Dissoziation zu erschweren. Erwähnt sei noch, daß auch die anatomische Untersuchung — auch der Nervus vagus wurde genau untersucht — keine Erklärung für die Genese der Anfälle gebracht hat.

II. R. H., 64jährige Tagelöhnersfrau. Als Kind hat Pat. Masern und Scharlach gehabt. In späteren Jahren litt sie an Bleichsucht und Gelbsucht. Mit 45 Jahren angeblich 8 Wochen an Variola leidend. Pat. hat 11 mal geboren, einmal abortiert. Seit dem 29 Jahr leidet Pat. an Anfällen, bei denen es ihr plötzlich unter Angstgefühl von der Brust heiß in den Kopf steigt, dann verliert sie meist das Bewußtsein. Dauer der Anfälle verschieden, bis zu mehreren Minuten, niemals Krämpfe. Anfangs traten diese Insulte selten auf, 2—3 mal im Jahre, später häuften sie sich nach und nach. Pat. sucht das Krankenhaus auf, weil die Anfälle seit einigen Tagen gehäuft, wiederholt am Tage auftreten.

Pat. ist eine schwächliche Frau in mäßigem Ernährungszustand. Leichte Cyanose. Psychisches und intellektuelles Verhalten bietet nichts Auffälliges, Sprache normal, seitens der Gehirnnerven keine Störung. Keine Vergrößerung der Schilddrüse, keine Drüsenschwellungen oder Narben am Hals. Lungen ohne abnormen Befund. Herzdämpfung nach links etwas verbreitert. Spitzenstoß hebend, etwas außerhalb der Mammillarlinie im 5. Interkostalraum. Über allen Ostien lauter 1. Ton mit anschließendem kurzen Geräusch, leiser, reiner 2. Ton, dann 2 leise undeutliche Töne. Pulsus rarus, 36—40 Schläge in der Minute. Arterien leicht sklerotisch. Frequente Pulsation der stark gefüllten Jugularvenen. Kein Leber- oder Milztumor, kein Ascites, keine Ödeme. Lebhafte Sehnenreflexe, prompte Pupillenreaktion. Harn frei von Eiweiß und Zucker. Pat. blieb bis zu ihrem Tode am 5. Juli 1907 in Krankenhausbehandlung, konnte also genau beobachtet werden. Wir fassen das Resultat der Untersuchung und des weiteren Krankheitsverlaufes kurz zusammen.

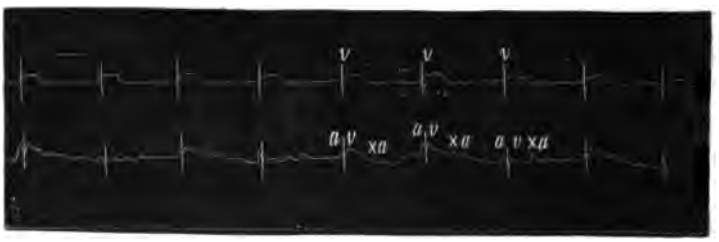
Die bei der ersten Untersuchung konstatierte Bradykardie war fast dauernd vorhanden. Nur an wenigen Tagen konnte normale Pulsfrequenz von 60—72, meist nur wenige Stunden anhaltend, beobachtet werden. Die am 23. Mai aufgenommene Kurve 5 zeigt das Verhalten der venösen (a) und arteriellen (v) Wellen bei 65 Pulsen in der Minute. Jeder Vorhofskontraktion folgt eine Ventrikelsystole. Die Überleitungszeit ist etwas verlängert, sie beträgt 0,16". Die Rückstoßelevation ist mit × bezeichnet.

Weit häufiger, oft tagelang ohne Unterbrechung anhaltend, bestand eine mäßige Bradykardie mit rund 40 arteriellen Pulsen in der Minute, ohne irgendwelche subjektive Beschwerden zu ver-

Kurve 5.

anlassen. Die aufgenommenen Kurven zeigten, daß es sich dann um unvollständige Dissoziation handelte: nur jeder 2. Vorhofssystole folgte eine Kammerkontraktion. Kurve 6 demonstriert dieses Verhalten bei einer Pulsfrequenz von 43 in der Minute. Die Überleitungszeit bleibt nur wenig verlängert, 0,15".

Kurve 6.



Nicht selten sank die Pulsfrequenz indessen noch weiter, ohne daß bei ruhiger Bettlage wesentliche Beschwerden außer leichtem Schwindelgefühl bestanden. Der Befund war dann wechselnd. So zeigt Kurve 7 bei 28 Ventrikelsystolen in der Minute unvollständige Dissoziation, auf je 4 Vorhofskontraktionen einen arteriellen Puls in regelmäßiger Reihenfolge. Überleitungszeit nur 0,14".

Kurve 7.

Häufiger war bei so langsamem Pulsschlag jedoch vollständige Dissoziation zu finden. So läßt Kurve 8 erkennen, daß die Beziehungen zwischen den a- und v-Wellen aufgehoben sind. Von

Puls zu Puls verschiebt sich das Bild. 34 Ventrikelsystolen fallen mit 114 Vorhofssystolen in der Minute rein zeitlich zusammen.

Kurve 8.

Während des Krankenhausaufenthalts verschlechterte sich der Zustand der Kranken allmählich insofern, als die „Anfälle" sich mehr und mehr häuften. Sie wurden meist durch ein plötzliches Sinken der Pulsfrequenz hervorgerufen. Pat. wurde blaß, bekam Atemnot, zusammenziehendes Gefühl auf der Brust, doch keine eigentlichen Schmerzen, kein Angstgefühl. Das Bewußtsein blieb erhalten. Kurve 5 wurde während eines solchen Zustandes aufgenommen. 16 arhythmische Ventrikelsystolen und 108 regelmäßige Vorhofskontraktionen erfolgten in der Minute. Sehr deutlich waren zwischen den Kammersystolen 5—7 leise Schallphänomene über dem Herzen zu hören, entsprechend der Tätigkeit des Vorhofs. Die Besichtigung des Herzens vor dem Röntgenschirm ließ ebenfalls zwischen den Ventrikelkontraktionen mehrere Vorhofssystolen, besonders am linken Herzohr deutlich erkennen. Kampfer und Atropininjektionen beeinflußten den Zustand in keiner Weise.

Kurve 9.

Nur einmal wurde ein richtiger Anfall mit Bewußtseinsverlust beobachtet. Pat. gab darnach an, plötzlich schwindelig geworden zu sein, dann die Besinnung verloren zu haben. Die Kranke wurde plötzlich sehr blaß, fuhr mit den Händen in der Luft herum und reagierte etwa $^1/_2$ Minute lang nicht auf Anrufen. Das Verhalten des Pulses wurde leider nicht festgestellt. Nach Wiederkehr des

Bewußtseins waren 21 unregelmäßige Pulse in der Minute zu fühlen. In den letzten Tagen des Lebens war die Ventrikeltätigkeit enorm verlangsamt, nur 8—10 Pulse in der Minute. Die frequent atmende Kranke lag blaß cyanotisch mit kühlen Extremitäten völlig teilnahmslos im Bett, ohne aber das Bewußtsein gänzlich verloren zu haben. Erst am letzten Tage wurde sie somnolent, schließlich völlig besinnungslos, bei dauernd nur 7—8 Pulsen. 3 Stunden vor dem Tode schlug der Ventrikel während einer ärztlichen Untersuchung mehreremal ziemlich rasch nacheinander. Es ist interessant, daß Pat. dabei sofort erwachte und Antwort gab; doch stellte sich der alte Zustand mit Abnahme der Ventrikelfrequenz bald wieder ein. Am Nachmittag starb die Kranke, die Atmung sistierte kurze Zeit vor dem letzten Pulsschlage. Erwähnt sei noch, daß in den letzten Tagen Ödeme an den Knöcheln und Schmerzen in der Lebergegend auftraten. Die Leber überragte den Rippenbogen und wurde palpabel, im Urin wurde reichlich Eiweiß ausgeschieden.

Die Diagnose mußte nach den eindeutigen Symptomen auf eine hochgradige Affektion des His'schen Bündels, doch ohne völlige Unterbrechung der muskulären Atrioventrikularbrücke gestellt werden. Über die Natur des krankhaften Prozesses ließen sich kaum Vermutungen aufstellen, doch mahnte die merkwürdige anamnestische Angabe über den jahrzehntelangen Verlauf des Leidens auf Außergewöhnliches gefaßt zu sein. Bei der Sektion des Herzens zeigte sich nun zu unserer Überraschung makroskopisch kein Befund, der die mit Sicherheit gestellte Diagnose bestätigte. Wir bringen das Sektionsprotokoll im Auszug (Herr Dr. Rössle).

Das Herz bedeutend vergrößert, Spitze abgestumpft, rechtes Herz verhältnismäßig weiter als das linke. Epikard glatt, glänzend, ziemlich fettreich. Obere Hohlvene nicht besonders weit; Intima vollkommen zart. Tricuspidalis zart, rechter Vorhof weit. Koronararterien ohne Veränderungen. Endokard nirgends verdickt. Pulmonalarterienäste frei, Pulmonalis auffallend weit, Klappen zart, Intima desgl. Auch das Vorhofsseptum von rechts gesehen ohne Veränderungen. Linker Vorhof mäßig weit. Mitralis weiter als gewöhnlich. Klappensegel vollkommen zart. Sehnenfäden dünn und schlank. Ventrikelseptum zeigt links auffallend wenig Relief der in der Wand liegenden Muskelbündel. Zwischen dem zarten Aortensegel der Mitralis und der Vereinigungsstelle der hinteren und vorderen Aortenklappe erscheint die Wand des Ventrikelseptums auffallend dünn und muskelarm. Die Aortenklappen an der Ansatzstelle etwas rigide, sonst gleichmäßig etwas verdickt, jedoch mit zartem Rand. Die hintere Aortenklappe gegen ihre rechte Ansatzstelle zu geschrumpft. Aufsteigende Aorta etwas weit, jedoch vollkommen blank und eben. Absteigende Aorta und Bogen mit wenig porzellan-

artigen Flecken. Kranzgefäße gefleckt. Intima etwas stark und teilweise schwach gefleckt.

Narben beider Lungenspitzen, Adenom der rechten Nebenniere, Stauungsorgane, Nephritis geringen Grades, Apoplexia uteri.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde das obere Drittel des Ventrikelseptums vom ventralen Ende des Septum membranaceum bis zur hinteren Herzwand in Celloidin eingebettet und in frontaler Richtung in lückenlose Serien zerlegt. Sämtliche Schnitte wurden mikroskopisch durchgesehen, von jedem 5. Schnitte wurde nach Hämatoxylin-Eosinfärbung ein Dauerpräparat hergestellt. Das Resultat war, daß an der Stelle, wo wir nach unseren Untersuchungen am normalen Herzen das His'sche Bündel erwarten mußten, ein narbiges Gewebe mit eingestreuten Verkalkungen und kleinen Blutaustritten, aber nicht einmal Reste des Atrioventrikularbündels zu finden waren. Bei der gewählten Schnittrichtung und Schnittdicke, hätte das Bündel auf 50—60 Schnitten zu sehen sein müssen. Sonst nirgends Narben oder andere pathologische Veränderungen in der Ventrikelmuskulatur.

Vergleichen wir nun auch bei diesem unserem 2. Falle das Ergebnis der klinischen und anatomischen Untersuchung. Nach Analogie der experimentellen Ergebnisse ließen die am Krankenbette gemachten Beobachtungen zum mindesten den Nachweis erhaltener, Vorhof und Kammer verbindender Teile des Atrioventrikularbündels fordern. Die Dissoziation war ja häufig unvollkommen gewesen, ja mitunter hatte lediglich eine geringe Verlängerung der Überleitungszeit bestanden. Die Durchsicht der Serienschnitte zeigte aber, daß das Bündel vollständig in einem schwieligen, teilweise verkalkten Gewebe zugrunde gegangen war. Also Reizübertragung vom Vorhof auf die Kammer trotz völliger Ausschaltung des physiologischen Reizleiters, ein Widerspruch, der mit den Resultaten des Tierexperiments nicht in Einklang zu bringen ist.

Suchen wir eine Erklärung. Unser Fall lehrt uns, daß trotz völligen Zugrundegehens des His'schen Bündels noch eine Reizübertragung vom Vorhof auf den Ventrikel stattfinden kann. Und zwar dann, wenn der Adams-Stokes'sche Symptomenkomplex jahrzehntelang besteht. Das heißt wahrscheinlich: dann, wenn das Atrioventrikularbündel ganz schleichend und allmählich durch chronische, sklerosierende Prozesse zum Schwinden gebracht wird. Es scheint, daß unter dieser Bedingung irgendwelche andere Wege für die Reizleitung gebildet werden. Wir denken zunächst natürlich an andere muskuläre Verbindungen zwischen Vorhof und Ventrikel. Im Bereiche des untersuchten Ventrikelseptums haben wir nichts derartiges nachweisen können. Ebensowenig können wir aber einen Übergang von Fasern der Vorhofs- zur Ventrikelmuskulatur sicher

ausschließen. Die Muskulatur der Kammer und des Vorhofs liegt so dicht, ohne breite, manchmal ohne deutliche bindegewebige Scheide, nebeneinander, daß eine völlige Trennung schwer zu beweisen ist. Wir müssen uns dieser Ansicht Retzer's[1]) durchaus anschließen. Vielleicht ist es also möglich, daß unter den angegebenen Bedingungen zahlreiche kleinste, anatomisch schwer nachweisbare muskuläre Verbindungen allmählich die Fähigkeit erlangt haben, bis zu einem gewissen Grade vikariierend für das His'sche Bündel einzutreten und der Reizübertragung vom Vorhof zum Ventrikel zu dienen. — Erwähnt sei noch, daß die Untersuchung des Nervus vagus keinerlei pathologische Veränderungen ergab.

Der 3. Fall, über den wir berichten möchten, liefert zwar keinen Beitrag zur Pathologie des His'schen Bündels und ist auch klinisch durchaus abweichend. Der Fall reiht sich aber insofern gut den beiden beschriebenen an, als auch hier der Symptomkomplex der Bradykardie mit allerdings nicht spontan auftretenden Anfällen von Herzstillstand mit Bewußtlosigkeit bestand.

III. Der 79jährige D. Sch. ließ sich am 25. Mai 1907 in das Krankenhaus bringen, weil er auf dem Wege zum Bahnhof unwohl geworden sei und immer nur ein paar Schritte habe gehen können. Er gab ferner an: Anfang des Jahres einen schweren Bronchialkatarrh durchgemacht zu haben, der erst allmählich unter ärztlicher Behandlung besser geworden sei. Keine Kinderkrankheiten, mit 20 Jahren Typhus. Im Alter von 50 Jahren wiederholt schwerere Erkrankungen, über die Pat. aber keine weiteren Angaben zu machen weiß.

Sch. ist ein seniler Mann mit schlaffer Muskulatur, geringem Pan. adip. und welker Haut. Pupillenreaktion und Reflexe lebhaft. Leichte Bronchitis, keine Ödeme, Leber nicht vergrößert. Starke Arhythmie der Herzaktion. Keine nachweisbare Vergrößerung des Herzens. Leichtes systolisches Heben der linken oberen Thoraxhälfte. Über dem oberen Sternum und im linken 2. Interkostalraum lautes diastolisches Geräusch, sonst reine Töne. Puls kräftig, nicht gespannt. Schlängelung und starke Wandveränderungen der Arterien. Am Hals keine Struma, keine Drüsentumoren oder Narben, keine erweiterten oder pulsierenden Venen.

Die starke Arhythmie des Pulses zeichnete sich durch völlig regelloses Verhalten aus. Zuweilen bestand eine Zeitlang starke Verlangsamung der Schlagfolge, dann wieder erhöhte Frequenz weniger Pulse, meist eine regellose Reihenfolge kurzer und langer, mitunter 2—3" dauernder Intervalle zwischen den einzelnen Wellen. Nur ganz selten war hier und da einmal eine Extrasystole am Herzen festzustellen, fast immer herrschte während der Pausen, in denen kein Puls zu fühlen war, auch am Herzen vollkommene Ruhe

1) Archiv für Anat. u. Physiolog. anat. Abt. 1904.

für Gefühl und Gehör. Die Bradykardie des Pulses war also nicht durch Extrasystolen vorgetäuscht, es handelte sich vielmehr um eine Verlangsamung der Ventrikelaktion. Da wir uns nicht zu orientieren vermochten, nahmen wir eine Kurve auf. Der Stift wurde auf die Carotis aufgesetzt, deren kräftiges Pulsieren sehr deutlich zu fühlen war. Die abgebildete Kurve zeigt die völlige Arhythmie der Ventrikelaktion. Besonders in die Augen fallend sind die langen Intervalle, bis zu 2,8" dauernd. Die oberste Pulslinie zeigt eine Reihe rarer Pulse, 8 innerhalb 10", die unterste Linie aufeinander folgende Pulse erhöhter Frequenz, 7 in 4,8".

Kurve 10.

Während wir mit dem Beschreiben der nächsten Rolle beschäftigt waren, trat plötzlich ein Ereignis ein, das uns sehr erschreckte. Der Puls setzte plötzlich ganz aus, nach 2—3 Sekunden verdrehte der Patient die Augen, wurde bleich und sank völlig bewußtlos in die Kissen; nach etwa 6" waren wieder vereinzelte Pulse schwach zu fühlen, das Gesicht färbte sich lebhaft rot, dann kehrte die Besinnung zurück und die Herzaktion war wieder wie vor dem Anfall. Der Kranke lachte und sagte, er sei momentan ganz weg gewesen, so etwas sei ihm noch nie vorgekommen. Diese letzte Angabe machte es wahrscheinlich, daß der Anfall durch den Druck des Schreibstiftes auf die Carotis und damit auf den Nervus vagus ausgelöst worden war. In der Tat bekam der Kranke nie mehr einen Anfall, stets führte aber ein leichter Druck auf die Carotis fast sofort zur Bradykardie.

Über den weiteren Krankheitsverlauf ist nur wenig zu sagen. Zwar konnte durch fortgesetzte Atropingaben die Herzaktion wesentlich beeinflußt werden. Sie wurde etwas frequenter, die langen Pausen immer seltener; auch subjektiv besserte sich das Befinden, Pat. fühlte sich zeitweilig völlig wohl und ging in den Garten. Nach wie vor veranlaßte jedoch leichter Druck auf eine der Carotiden sogleich starke Pulsverlangsamung. Der marantische Kranke litt, wie erwähnt, an Bronchialkatarrh mit viel Husten und schleimig-eitrigem Auswurf. Die Bronchitis verschlimmerte sich mehr und mehr, bronchopneumonische Herde wurden

über beiden Unterlappen, schließlich auch in der linken Skapulargegend nachweisbar. Am 8. Juli trat der Tod ein.

Die Sektion (Herr Prof. Dürck) brachte keinen die Herzsymptome erklärenden Befund. Auszug aus dem Protokoll. Herz auffallend kurz. Rechter Vorhof sehr weit. Kammermuskulatur kräftig entwickelt. Pulmonal- und Tricuspidalklappen zart, freibeweglich. Aortenklappen etwas fibrös verdickt mit kleinen kalkigen Einlagerungen. Segel der Mitralis ganz leicht verkürzt. Endokard stark fibrös verdickt, milchig getrübt. Mündungen der Kranzgefäße weit, im weiteren Verlauf fibröse und kalkige Verdickungen mit geringer Verengerung. Diffuse eitrige Bronchitis mit bronchopneumonischen Herden in beiden Lungen, besonders den Unterl. Atrophie der Leber. Fibröse Perisplenitis. Hämochromatose des Darmes.

Auch die mikroskopische Untersuchung des Herzens und der Nervi vagi ergab keinen Befund, der als Krankheitsursache zu bezeichnen wäre. Immerhin dürfte unsere Beobachtung unter jene Fälle Adams-Stockes'scher Krankheit einzureihen sein, die als Folge eines Krankheitsprozesses am Nervus vagus oder degenerativer Veränderungen des Nerven selbst in der Literatur mehrfach beschrieben sind. Zwar traten bei unserem Kranken die Anfälle nicht spontan ein und auch eine Läsion des Nervus vagus konnte nicht sicher nachgewiesen werden, die klinische Beobachtung zeigt aber mit Sicherheit, daß der Nerv einen krankhaften hemmenden Einfluß auf die Herzaktion ausübte. Wir sind der Ansicht, daß nur eine graduelle Differenz mit den erwähnten Fällen der Literatur besteht.

So teilt Heine[1]) einen einschlägigen Fall mit, bei dem der Stamm des Nervus vagus in Drüsentumoren eingewachsen war. Erwähnt sei ferner die viel citierte Beobachtung Zurhelles.[2]) Im Verlauf einer fieberhaften Krankheit traten Schmerzen am Schildknorpel auf, darnach stellten sich Herzpalpitationen, unregelmäßiger Puls, Schwindelanfälle und Bradykardie ein, später kam es zu Ohnmachtsanfällen. Nach Heilung des entzündlichen Prozesses blieb eine Rekurrensparese zurück. Ein Kranker den Stackler[3]) beschreibt, litt an Bradykardie und Anfällen von Herzstillstand mit Bewußtlosigkeit. Bei der Sektion fand sich eine Dilatation der Aorta ascendens mit induriertem Bindegewebe in der Umgebung, das den rechten Nervus vagus einschloß. Mikroskopisch am Nerven kein krankhafter Befund. Charcot verwähnt das Vorkommen von Bradykardie nach Diphtherie, eine Beobachtung, die vielfach bestätigt wurde. So berichtet neuerdings Sperler[4]) über plötzliche Todesfälle und zeitweilige Pulsverlangsamung nach dieser Krankheit. Er konnte als Ursache der Erscheinungen eine Degeneration des Vagus und Accessorius nachweisen.

1) Müller's Archiv Bd. 41.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1871.
3) Revue de Médecine 82.
4) Arbeiten aus dem neurolog. Institut der Wiener Universität 1907.

Die pathologisch-anatomische Grundlage des Leidens bleibt also bei unserem Falle unbekannt. Aber noch eine weitere interessante Frage ließ die klinische Beobachtung unentschieden. War das ganze Herz oder nur der Ventrikel an der Arhythmie beteiligt? Beides ist möglich. Der Nervus vagus beeinflußt einmal die Schlagfolge des Vorhofs. Wir wissen aber, daß er auch auf die Reizleitung vom Vorhof zum Ventrikel nachteilig wirken kann. So hat von Tabora[1]) nachgewiesen, daß es nach Vagusreizung durch Digitalis bei intaktem Herzen zu allmählicher Zunahme der Periodenlängen, schließlich zum Ventrikelsystolenausfall kommen kann. In unserem Fall gelang es nicht, den Venenpuls graphisch zu registrieren, auch die Beobachtung bei der Durchleuchtung des Thorax gab keinen genügenden Aufschluß über die Vorhofstätigkeit. Die Carotiskurve läßt uns vollends im Zweifel, sie spricht für beide Möglichkeiten. Die regellose Aufeinanderfolge kurzer und langer Intervalle für Vorhofsarhythmie, die hier und da, so zwischen a und b, hervortretende allmähliche Zunahme der Periodenlängen für Erschwerung der Reizleitung. Wahrscheinlich kommt beides in Betracht. Aus folgenden Gründen scheint uns aber Arhythmie und Verlangsamung der Schlagfolge des Vorhofs das Wesentliche zu sein: während der langen Pausen war am Herzen nicht das geringste Schallphänomen zu hören, wie wir es bei den beiden beschriebenen Fällen als sicheres Zeichen der Vorhofstätigkeit kennen gelernt hatten. Ferner vermochte auch das Auge keine Spur rückläufiger Venenwellen selbst bei länger anhaltender Bradykardie oder sekundenlangem Aussetzen des Pulses zu erkennen.

Wir möchten nun noch über 2 Fälle berichten, die wir klinisch beobachten konnten. Sie boten zwar nicht den Adams-Stokes'schen Symptomkomplex, doch ist es berechtigt, sie hier anhangsweise mitzuteilen. Bei beiden Kranken handelte es sich nämlich um Störungen der Reizleitung wie sie ähnlich von Wenkebach[2]), Mackenzie[3]), D. Gerhardt[4]), Joachim[5]), Rihl[6]) und Brandenburg[7]) beschrieben wurden.

1) l. c.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 39.

3) Brit. med. journal 1902 II p. 1411. Deutsche med. Wochenschrift 1904 Nr. 24.

4) Archiv f. experiment. Path. u. Pharm. 51.

5) Deutsches Archiv f. klin. Med. 85 u. 88.

6) Zeitschrift f. experiment. Path. u. Therapie Bd. II.

7) Med. Klinik 1906.

IV. Der eine Pat., ein 29jähriger Bäcker, klagte seit einigen Tagen über Druckgefühl und Stechen auf der Brust mit etwas Husten und wenig schleimigem Auswurf. Ähnliche Erscheinungen habe er schon oft gehabt, seit er das Bäckerhandwerk betreibe, seither habe er auch seine früher frische Gesichtsfarbe verloren. Er leide auch öfter an Kopfschmerzen, Herzklopfen und Schmerzen in der Halsgegend. Potatorium 3—5 l Bier täglich.

Sch. ist ein schwächlicher, etwas fettleibiger, blasser Mann. Am Hals beiderseits mäßig große, weiche, pulsierende Struma. Pulsierende, erweiterte Halsvenen. Thorax stark gewölbt, breit, wird inspiratorisch nur wenig ausgedehnt, Lungengrenzen an normaler Stelle. Herzdämpfung nach rechts verbreitert. Herztöne rein. Am Abdomen und den Extremitäten kein bemerkenswerter Befund, lebhafte Reflexe.

Die Herzaktion ist kräftig, rhythmisch, langsam, nicht ganz 50 Schläge in der Minute. Während der Auskultation des Herzens tritt auf einmal ein plötzlicher Frequenzwechsel der Ventrikelaktion auf das Doppelte der vorhergehenden Schlagfolge ein. Während der Kranke ruhig auf dem Rücken lag, kontrahierte sich die Kammer ganz unvermittelt noch einmal so häufig wie vorher, 96 mal in der Minute. Die Bradykardie war also sicher durch den Ausfall jeder 2. Ventrikelsystole bedingt, wahrscheinlich die Folge einer Leitungsstörung. Dieser langsame Puls von 40—50 Schlägen in der Minute war nur in den ersten Tagen des Spitalsaufenthaltes namentlich am Morgen noch wiederholt zu konstatieren; am Hals war dann immer ein deutlicher frequenter Venenpuls zu sehen, der eine graphische Aufnahme gestattete.

Pat. wurde mit Bettruhe, Inhalationen und Auflegen einer Eiskrawatte auf die pulsierende Struma behandelt. Nach einigen Tagen Besserung der Beschwerden, Abnahme der Schilddrüsenschwellung. Auch die Bradykardie und der Halsvenenpuls verschwanden völlig und in den weiteren 14 Tagen des Krankenhausaufenthaltes schwankte die Herzfrequenz nur wenig um 80 in der Minute. Sch. wurde am 27. Dezember gebessert entlassen.

Bei der Frage nach der Ätiologie der Erkrankung muß der Beruf des Kranken zunächst berücksichtigt werden. Man darf neben dem Potatorium, wohl die Lungenblähung durch häufig rezidivierende Bronchialkatarrhe für die Ursache der Herzstörungen halten. Da die Anomalien des Herzrhythmus vorübergehend und schwankend waren, läßt sich annehmen, daß es sich um eine funktionelle Alteration ohne nachweisbare anatomische Läsion handelte.

Das Resultat der graphischen Aufnahme der Hals- und Carotispulsation zeigt untenstehende Kurve, aufgenommen bei einer Pulsfrequenz von 45 Schlägen in der Minute. Jedem arteriellen Puls entsprechen 3 Zacken der Venenkurve, von denen die mit v bezeichnete, die Carotiswelle, der Ventrikelkontraktion entspricht, während a^1 und a^2 Vorhofssystolen darstellen. Auf 2 Vorhofskontraktionen kommt eine Ventrikelsystole, nur jeder 2. vom Vorhof

ausgehende Reiz veranlaßt Zusammenziehung der Kammer, das Bild der unvollständigen Dissoziation. Die Distanz a_2—v ist verlängert, sie beträgt 0,4".

Kurve 11.

Eine genaue Ausmessung der Kurve ergibt, daß die einzelnen Pulsperioden ganz geringe Schwankungen ihrer Länge aufweisen, sie ergibt aber ferner, daß ganz regelmäßig und bei allen Aufnahmen innerhalb einer Ventrikelperiode der Abstand a_1—a_2 stets etwas größer ist, als der Abstand a_2—a_1, d. h. daß die Venenwelle 2 stets nachzeitig auftritt. Also ein steter Wechsel einer kürzeren und einer längeren Vorhofsperiode, die Ventrikelsystole folgt der nachzeitigen Welle.

Es besteht die Möglichkeit, diese Arhythmie des Vorhofs auf verschiedene Weise zu erklären. Zunächst durch Unregelmäßigkeit der Ursprungsreize, aber dann ist die stete Wiederkehr ein und derselben Rhythmusstörung schwer verständlich. Ferner muß an eine pathologische Ermüdbarkeit der Leitfähigkeit im Gebiete des Vorhofs, also zwischen den Ort der Ursprungsreize und der Vorhofsmuskulatur gedacht werden. Nach der längeren Periode a_1—a_2 bessert sich die Leitfähigkeit, die Überleitungszeit nimmt ab, die Periode a_2—a_1 wird kürzer. Die Leitfähigkeit ist dadurch wieder stärker geschädigt, Periode a_1—a_2 wird deshalb wieder länger wie die vorhergehende, dabei erholt sich neuerdings die Leitfähigkeit. So wiederholt sich stets das gleiche Spiel. Zum dritten kann eine Verminderung der Anspruchsfähigkeit der Vorhofsmuskulatur in Betracht kommen. Die Erklärung ist dann ähnlich: nach jeder langen Periode antwortet der Vorhof rascher auf den Kontraktionsreiz, als nach den kürzeren Intervallen.

Wir können uns für keine der beiden letzteren Möglichkeiten sicher entscheiden. Wir sind aber der Ansicht, daß die Arhythmie des Vorhofs und die des Ventrikelsystolenausfalles durch die gleiche Störung bedingt ist, sei es nun durch Herabsetzung des Leitvermögens oder durch Verminderung der Anspruchsfähigkeit. Das verlangt ein allgemeines diagnostisches Gesetz.

Wir haben keinen gleichen Fall in der Literatur gefunden. Wir können aber darauf hinweisen, daß wenigstens Störungen der Reizleitung im Gebiete des Vorhofs keineswegs bloß hypothetisch

sind. So hat Wenkebach[1]) eine von D. Gerhardt aufgenommene Venenpulskurve veröffentlicht, die den Ausfall von Vorhofssystolen zeigt und Hering[2]) hat bei Tierversuchen ähnliches beobachtet: am Hundeherzen Vorhofssystolenausfall, am Kaninchenherzen Rhythmusstörungen, „die sich durch Änderungen der Überleitungszeit vom Ausgangspunkt der Ursprungsreize zum Vorhof verstehen lassen, indem bei rhythmischer Reizbildung die Überleitungszeit länger und länger wird, bis es zum Ausfall kommt".

V. Der 2. Fall betrifft einen 67jährigen Mann, der seit Jahren an Kurzatmigkeit, in den letzten Monaten auch an Herzklopfen leidet. Rasch eintretende Atemnot machten ihn unfähig zu jeder körperlichen Anstrengung. In den letzten 2 Wochen namentlich nachts Anfälle von Atemnot, Beklemmungs- und Angstgefühl. Pat. wurde vor dem Eintritt in das Krankenhaus mit Strophantus und Digitalis behandelt.

A. B. ist ein abgemagerter, hinfälliger Greis. Flache frequente Atmung, Tiefstand der wenig verschieblichen Lungengrenzen. Herzgegend systolisch erschüttert, Spitzenstoß im 5. Interkostalraum $1^1/_2$ Querfinger außerhalb der Mammillarlinie. Herztöne rein, klappend. Puls klein, völlig unregelmäßig, inäqual. Mäßige Blutdrucksteigerung, systolisch 160 mm Hg nach Riva-Rocci. Deutliche Pulsation der Aorta abdominalis. Keine Stauungserscheinungen. Im Urin eine Spur Eiweiß, spärliche hyaline Zylinder, niedriges spezifisches Gewicht 1008—14.

Es handelte sich also um Herzinsuffizienz bei einem alten Mann mit Ephysem und Schrumpfnieren. Beim Fühlen des Pulses fielen nun die wechselnd und manchmal ungewöhnlich langen Pausen zwischen den einzelnen Schlägen auf. Wir dachten zunächst an Extrasystolen mit kompensatorischer Pause. Die Palpation des Spitzenstoßes und die Auskultation am Herzen zeigte uns indessen, daß nur ein kleiner Teil der Pulsintermissionen durch Extrasystolen veranlaßt war. Während der meisten Intermissionen blieb auch das Herz in völliger Ruhe, es war weder in der Gegend des Spitzenstoßes eine Erschütterung zu fühlen, noch irgendwelche akustische Phänomene am Herzen zu hören. Wir haben deshalb versucht, durch Aufschreiben des Carotispulses die Rhythmusstörung zu analysieren. Leider fehlte jede venöse Pulsation am Hals, bei dem schlechten Zustand des Patienten wagten wir auch nicht das Minkowski'sche Verfahren, die Registrierung vom Ösophagus aus anzuwenden. Bei dem Mangel einer Venenkurve ist es uns nicht gelungen völlige Klarheit zu bekommen. Immerhin lassen die auf-

1) Engelmann's Archiv 1906 3 u. 4. Heft.
2) Zeitschr. f. exp. Path. und Therapie Bd. III H. 3.

genommenen Kurven mit Sicherheit erkennen, daß die Arhythmie in erster Linie durch Leitungsstörungen bedingt war.

An mehreren Stellen der Kurven findet sich nämlich das von Wenkebach als charakteristisch für Störungen der Reizleitung beschriebene allmähliche Anwachsen der Periodenlängen in typischer Weise. Wenkebach erklärt dieses Verhalten des Ventrikelrhythmus mit einer pathologischen Herabsetzung der Leitfähigkeit. Bei den einzelnen Pulsschlägen äußert sich die zunehmende Verschlechterung des Leitungsvermögens in dem Wachsen der Periodenlängen. Schließlich versagt die Reizleitung ganz, eine Ventrikelkontraktion fällt aus. Während der Intermission erholt sich dann die Leitfähigkeit, es folgen wieder kürzere, allmählich zunehmende Perioden. Die beiden mit AB und CD bezeichneten Strecken der Kurve zeigen dieses Anwachsen der Perioden in deutlicher Weise, die Abstände der einzelnen Wellen sind in Millimetern angegeben.

Kurve 12.

Die unterste Linie zeigt 3 $1^1/_2$ Sekunden lange Intermissionen, die wir mit Sicherheit auf Ventrikelsystolenausfall, bedingt durch Leitungsstörungen, beziehen dürfen. Das Fehlen des Venenpulses macht es uns aber unmöglich die Kurve im einzelnen zu analysieren, da wir nicht entscheiden können, wie weit sie durch Extrasystolen mit oder ohne kompensatorische Pause, vielleicht auch durch primäre Arhythmie kompliziert ist.

Was den weiteren Krankheitsverlauf und die Therapie anlangt, so ist zu bemerken, daß Digitalis zunächst natürlich nicht angewandt wurde. Pat. war vor dem Eintritt in das Krankenhaus mit Digitalis behandelt worden, vielleicht waren also die Leitungsstörungen zum Teil durch die Therapie veranlaßt. Eine wesentliche Besserung wurde durch stomachale Kamphergaben erreicht. Die Intermissionen verloren sich allmählich völlig. Später wirkten auch kleinere Digitalisgaben günstig. Pat. blieb von stenokardischen Anfällen mehr und mehr verschont und konnte am 1. Februar 1907 gebessert das Krankenhaus verlassen.

Fassen wir noch einmal kurz den Inhalt unserer Mitteilung zusammen.

Die in der Literatur der letzten Jahre beschriebenen Fälle Adams-Stockes'scher Krankheit mit histologischer Untersuchung des His'schen Bündels zeigen, daß bei allen Fällen unvollständiger Dissoziation die muskuläre Atrioventrikularbrücke ganz oder teilweise erhalten war. Auch bei unserem ersten Kranken gelang, entsprechend der partiellen Leitungsstörung, der Nachweis, daß der Leiter des Reizes, das His'sche Bündel noch vorhanden, aber pathologisch verändert war. Dagegen zeigte unser 2. Fall eine vollkommene Obliteration des Atrioventrikularbündels, obwohl auch hier der Ventrikel häufig noch in Abhängigkeit vom Vorhof schlug. Dieser Befund berechtigt zu dem Schluß, daß unter besonderen Umständen, bei sehr langer Krankheitsdauer noch andere Wege für die Reizleitung in Funktion treten, oder neu gebildet werden können.

Unser 3. Fall klinisch in vieler Hinsicht abweichend, vor allem durch die vollkommene Arhythmie des Pulses, demonstriert das Entstehen des Adams-Stokes'schen Symptomenkomplexes bei Reizzuständen oder bei pathologischen Prozessen des Nervus vagus. — Eine Allorhythmie der 1. Kurve des Falles 1 erwies sich als interpolierte Vorhofsextrasystole.

Anhangsweise wurde über 2 Kranke mit Überleitungsstörungen berichtet. Der zuerst beschriebene Fall ist bemerkenswert, weil neben unvollständiger Dissoziation eine Arhythmie des Vorhofs bestand, durch Verminderung der Anspruchsfähigkeit der Vorhofsmuskulatur oder durch Leitungsstörungen bedingt. Der 2. Fall zeigt die für Leitungsstörungen charakteristische Zunahme der Periodenlänge.

Erklärung zu den Abbildungen auf Tafel VI, VII.

Tafel VI. Herz des 1. Falles J. E. Linker Ventrikel eröffnet. Das Bild zeigt die schwielige Ventrikelscheidewand. Die Stelle des His'schen Bündels im Zentrum der Abbildung.

Tafel VII, Abb. 1, Fall 1. J. E. His'sches Bündel (Okl. O. Obj. 1 Leitz). A Muskulatur des r. Vorhofs. B atrioventrikuläre Bindegewebsscheide. H B His'sches Bündel. V muskuläre Ventrikelscheidewand. I Infiltrationsherde. N Narbe.

Abb. 2. Die mit + bezeichnete Stelle der Abb. 1 stärker vergrößert (Okl. O. Obj. 4 Leitz). Das Bild zeigt die kleinzellige Infiltration des His'schen Bündels.

XXVIII.

Aus der medizinischen Klinik zu Basel.

Über Rückbildung des Adams-Stokes'schen Symptomenkomplexes.

Von

D. Gerhardt.

(Mit 16 Abbildungen.)

Fälle von Überleitungsstörungen am Herzen sind in den letzten Jahren in beträchtlicher Zahl veröffentlicht worden. Wie zumal von Hering scharf hervorgehoben worden ist, lassen sie sich in 2 Gruppen sondern, je nachdem die Reizleitung in dem His'schen Übergangsbündel nur erschwert oder völlig unterbrochen ist; nur im letzteren Fall handelt es sich um eigentliche Dissoziation, d. h. um jenen merkwürdigen Zustand, in welchem Ventrikel und Vorhof durchaus unabhängig voneinander schlagen.

Soweit die bisherige klinische und anatomische Erfahrung reicht,[1]) beruht solche Dissoziation immer auf einer anatomischen Läsion des His'schen Bündels; die Überleitungsstörungen mit nur zeitweiligem Ausfall der Kammerkontraktion scheinen vorwiegend durch anderweitige Einflüsse, teils durch Fieberinfektionen, teils durch Digitalis und ähnliche Herzmittel, teils durch direkten Vagusreiz verursacht zu werden.

A priori wird man freilich anzunehmen geneigt sein, daß solche einfache Überleitungsstörungen auch als früheres Stadium einer anatomischen, später zu völligem Herzblock führenden Läsion vorkommen, doch sind bis jetzt nur wenige sichere derartige Fälle beschrieben; ein gutes Beispiel bildet ein von Mackenzie[2]) publizierter Fall; mehrfachen Wechsel von vollständigem und unvollständigem Herzblock erwähnt Heineke[3]).

In den bis jetzt beschriebenen Fällen von Herzblock bestand

1) Zusammenstellung der Literatur s. bei Lépine, Sem. méd. 1907 p. 601.
2) Citiert in Wenckebach's Buch.
3) Ref. Münch. med. Wochenschr. 1907 p. 1 1962.

die eigentümliche Schlagweise, die vom Vorhofsrhythmus unabhängige Bradysystolie der Ventrikel, meist mit unregelmäßig eingestreuten Anfällen von extremer Pulsverlangsamung mit Schwindel, Ohnmacht, epileptiformen Krämpfen, während der ganzen Dauer der Beobachtung, oft Jahre lang. Dauernde Heilung (durch antiluetische Kur) scheint bisher nur von Schmaltz[1]) beobachtet worden zu sein.

Eine Angabe, daß bei einem solchen Fall vorübergehend für kurze Zeit wieder normale Pulszahl aufgetreten sei und daß jetzt nur eine Verlängerung des Intervalls zwischen Vorhof und Ventrikelzuckung auf eine Anomalie der Reizleitung hinwies, finde ich nur bei einer der von Belski[2]) mitgeteilten Beobachtungen. Interessanterweise bestand hier die normale Schlagfolge nur bei völliger Ruhe; wie der Patient sich nur im Bett aufrichtete, wobei die Zahl der Venenpulse anstieg, trat alsbald wieder Ausfall einiger (meist jeder zweiten) Ventrikelzuckungen ein, und am nächsten Tag bestand bereits wieder das Bild der Dissoziation.

Die im folgenden mitzuteilenden 3 Beobachtungen haben das Gemeinsame, daß schwere Überleitungsstörungen sich wieder völlig zurückbildeten. Alle 3 betreffen Fälle mit typischen Adams-Stokesschen Anfällen; hinsichtlich der Details dieser Anfälle sowie der Art der Rückbildung der Leitungsstörung zeigen sie verschiedenerlei Unterschiede. Der 3. Fall ist ferner durch den Sektionsbefund bemerkenswert.

Fall 1. Der Patient, ein 54jähr. Agent, befand sich wegen chronischem, gonorrhoischem (Infektion vor 37 Jahren, beim Eintritt noch Fäden und Gonokokken im Harn) Gelenkrheumatismus seit $1^1/_2$ Jahren mit kurzer Unterbrechung auf der Klinik. Er hatte in der letzten Zeit vor dem Spitaleintritt beim Treppensteigen leichte Atemnot und Herzklopfen, war sonst frei von Herzbeschwerden. Die Herzdämpfung war etwas nach rechts verbreitert, an der Spitze ein systolisches Geräusch, der 2. Ton an der Basis akzentuiert, der Blutdruck etwas erhöht (bei täglicher Messung 140—160 mm Hg) der Puls 90—105, immer regelmäßig; nur aus der ersten Zeit der Spitalbeobachtung findet sich 2 mal die Notiz: Puls mitunter aussetzend.

In der Nacht zum 2. Januar 1908 wurde der Patient plötzlich von heftiger Atemnot befallen, die etwa 1 Stunde anhielt. Am nächsten Morgen fühlte er sich noch angegriffen, hatte aber keine bestimmten Klagen mehr. Die Pulsfrequenz betrug aber nur 36. Sie hielt sich 2 Wochen lang zwischen 36 und 52, meist bei ca. 45, zeigte in den darauf folgenden 14 Tagen vielfachen Wechsel, meist morgens 36—50,

1) Ref. Münch. med. Wochenschr. 1905 p. 1120.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 57.

abends 70—90, blieb aber von Anfang Februar an wieder dauernd auf der alten Höhe von 80—100.

Der Blutdruck stieg mit dem Einsetzen der Bradykardie auf 170, im Lauf der ersten 2 Wochen noch auf 185—195; mit den höheren Pulszahlen sank er wieder auf 170—175, um späterhin (seit Mitte März) bei gleichbleibender Pulszahl wieder auf 185—195 zu steigen.

Ein dem ersten ähnlicher Anfall von starker Dyspnoe trat noch einmal, 4 Tage nach dem ersten, auf; seitdem besteht manchmal leichtes Herzklopfen, sonst keine kardialen Beschwerden.

Während der Bradykardie sah man deutlich, daß die Venen viel häufiger pulsierten als die Arterien; bei der Auskultation hörte man in der langen Diastole einen leisen, schlecht begrenzten Ton (er konnte auch als kurzes Geräusch bezeichnet werden).

Die Pulsregistrierung (cf. Fig. 1 u. 2) ergab deutlich das Bestehen von Dissoziation bei ziemlich langsamem Vorhofrhythmus;

Fig. 1.

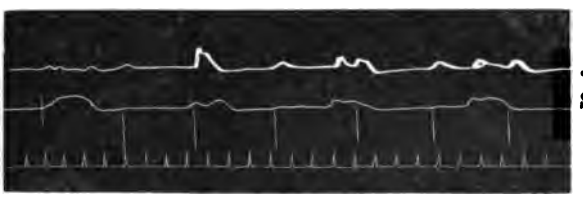


Fig. 2

ihre Erkennung wurde manchmal nur deshalb erschwert, weil der Kammerrhythmus fast genau die Hälfte des Vorhofsrhythmus (cf. Fig. 3 u. 4) betrug; der Vergleich längerer Pulsreihen führte aber auch hier bald zur Klarheit. Die Vorhofzuckung prägte sich auch am Spitzenstoßbild deutlich aus, das zeitliche Verhältnis ist deshalb am übersichtlichsten an den Cardiogrammen zu erkennen (cf. Fig. 2).

Solange die Bradykardie bestand, ließ sich bei jeder Untersuchung die Dissoziation feststellen. Mit dem zeitweisen Einsetzen höherer Pulszahlen änderte sich das Verhältnis: die Kammerkontraktionen waren jetzt unregelmäßig derart, daß einzelne Systolen ausfielen; dadurch daß dieser Konktraktionsausfall bald nach jedem 2. oder 3. Schlag, bald seltener, bald nur ganz sporadisch auftrat, und daß dazwischen zeitweilig wieder totale Dissoziation bestand,

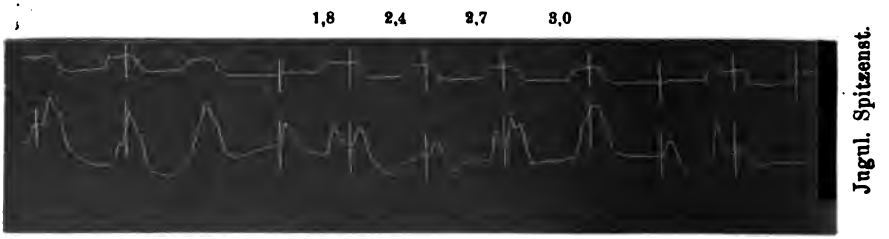
Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 3 u. 4 bilden Anfang und Ende derselben Kurvenreihe (scheinbarer Ausfall jeder zweiten Kammerkontraktion).

erklärten sich die großen und raschen Schwankungen der Pulsfrequenz. Die zeitliche Folge von Vorhof und Kammerpuls war sehr eigenartig: die Vorhofzacke schien dem Kammerpuls nachzufolgen; sie fiel regelmäßig in die 2. Hälfte der Kammersystole. Daß es sich aber nicht etwa um retrograde Reizübertragung von der Kammer auf die Vorkammer handelte, sah man deutlich bei den Intermittenzen: hier schlug der Vorhof im alten Rhythmus weiter, indes die Kammerzuckung ausblieb (cf. Fig. 5). Offenbar

Fig. 5.



erklärt sich die merkwürdige zeitliche Lage der Vorhofzacke sehr einfach durch ein abnorm langes Intervall zwischen Vorhof und Kammerkontraktion; die Reizleitung vom Vorhof zur Kammer war noch beträchtlich erschwert, und dies dokumentierte sich in doppelter Weise, durch abnorm langes AV-Intervall und durch Blockierung einzelner Kontraktionen. An Stelle der früheren Dissoziation bestand jetzt nur noch eine Leitungserschwerung.

Ganz entsprechend den Wenckebach'schen Regeln ließ sich

auch leicht feststellen, daß das AV-Intervall nach einer Kammerintermittenz kürzer war, als bei den übrigen Pulsen, und manchmal, allerdings nicht regelmäßig, konnte man auch verfolgen, wie es bis zur nächsten Intermittenz gradatim zunahm (vgl. die eingeschriebenen Zahlen in Fig. 5, welche die Länge dieses Intervalls in Fünftelsekunden angeben).

Einmal konnte man auf einer Kurve den Übergang der Leitungshemmung in die Dissoziation beobachten. Am 18. Januar war der Puls erst regelmäßig, zeigte nur sporadische Intermittenzen; dann traten die Intermittenzen häufiger auf, es fiel jede 3., dann jede 2. Kammerzuckung aus, und hieran schloß sich alsbald völlige Dissoziation. Fig. 6 beginnt

Fig. 6a.

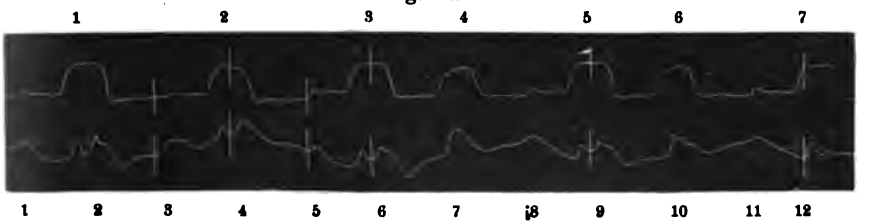
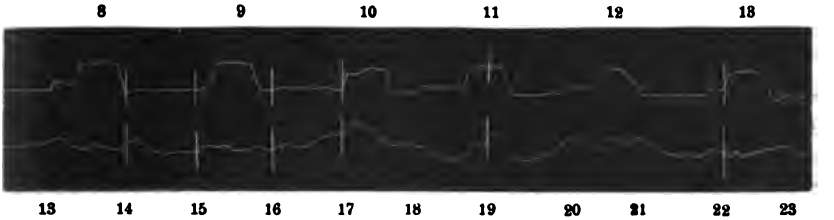


Fig. 6b.



Die untere Kurve ist die direkte Fortsetzung der oberen.

mit dem Stadium des Ausfalls jeder zweiten Kammersystole: A_1, A_3, A_5 sind in gleichbleibendem Intervall (AV = 1,9 Fünftelsekunden) von V_1, V_2, V_3 gefolgt, die zwischenfallenden A_2 u. A_4 lösen kein V aus. Die 4. Kammerkontraktion erfolgt rascher, als dem bisherigen Kammerrhythmus entsprach; sie fällt mit A_7 zusammen und man wird schwer entscheiden können, ob es sich um eine Extrasystole der Kammer oder um die zu A_6 gehörige V handelt. A_8 wird wieder im alten Intervall von V_5 gefolgt, V_6 verhält sich wie V_4, und nun folgt von V_7 an eine Reihe von Kammersyststolen in gleichbleibendem Rhythmus, aber durchaus unabhängig vom Rhythmus der Vorhofzuckungen.

Ende Januar war der Puls regelmäßig, das AV-Intervall war kürzer geworden (1,4 Fünftelstunden), bei der damals bestehenden relativ raschen Schlagfolge fiel die Vorhofzacke aber immer noch in das Ende der Kammersystole (cf. Fig. 7). Später näherte sich

Fig 7.

die Kammerzuckung mehr und mehr der zugehörigen Vorhofzacke, und Anfang März bestehen in dieser Hinsicht ganz normale Verhältnisse (Fig. 8).

Fig. 8.

Epikrise: Bei einem mit gut kompensierter Mitralinsuffizienz behafteten Kranken, welcher in der letzten Zeit mehrfach akute fieberhafte Exacerbationen eines chronischen, sehr wahrscheinlich gonorrhoischen Gelenkrheumatismus überstanden hatte, setzte die Dissoziation von Vorhof und Ventrikel plötzlich mit heftigem Dyspnoeanfall ein; sie bestand ca. 2 Wochen, dann trat an ihre Stelle nur erhebliche Überleitungserschwerung mit zeitweisem Ausfall von Kammerzuckungen, und weiterhin bildeten sich die Zeichen dieser Überleitungserschwerung ganz gradatim zurück. Der einzige Unterschied im Befund gegenüber der Zeit vor der Dissoziation ist eine mäßige Zunahme der Blutdruckerhöhung.

Fall 2. Eine 65jähr. Frau klagt über Atemnot, Schlaflosigkeit und eigentümliche Anfälle; die Anfälle kommen seit $^1/_2$ Jahr, treten plötzlich auf, führen zu Erstickungsgefühl und Ohnmacht; ob dabei auch Krämpfe auftreten, weiß Pat. nicht. Eine Krankenschwester soll gesagt haben, bei einem solchen Anfall sei der Puls fast ganz weggeblieben. Diese Anfälle kommen manchmal öfters am selben Tag, manchmal nur alle paar Tage, sie dauern einige Minuten. — Außer dieser Art von Anfällen treten noch andere auf, Blutwallungen zum Kopf und zu den Armen und Händen verbunden mit Kribbeln, manchmal auch mit Schmerz in den Armen.

Befund: Kleine Frau, reichlicher pannic. adip., Puls 30—32, regelmäßig, hart; am Hals die seltenen starken Carotispulse leicht sichtbar, außerdem deutliche Venenpulse, die wesentlich häufiger sind. Spitzenstoß 5. Interkostalraum ca. 1 Finger außerhalb der Mammillarlinie, Herzdämpfung nach links bis zum Spitzenstoß, nach rechts 1 Finger den Sternalrand überschreitend. An der Spitze ein systolisches Geräusch, Aortenton verstärkt. Leber nicht sicher vergrößert.

Unter Ruhe und Koffeinbehandlung besserte sich das subjektive Befinden rasch. Anfälle von Bewußtseinsverlust wurden auf der Klinik bei der Pat. überhaupt nicht beobachtet, und die anderen Anfälle (Blutandrang zum Kopf, Engigkeit und Schmerzen im linken oder rechten Arm) traten an Intensität sehr zurück.

Der Puls blieb 4 Tage lang zwischen 30 und 40, hob sich dann, bei ständig zunehmender Besserung des Allgemeinbefindens und der Wallungsanfälle auf 55, und bot in der Folgezeit ein sehr wechselndes Verhalten: innerhalb weniger Minuten schwankte die Frequenz oft zwischen 30 und 60—70; bei den ganz geringen und den ganz hohen Schlagzahlen war er regelmäßig, bei den dazwischenliegenden mäßig arhythmisch, derart, daß die Unregelmäßigkeit meist erst bei genauerer Beachtung wahrgenommen wurde. Das subjektive Befinden war in dieser Zeit durchaus gut. Nach 12 Tagen stand Pat. auf; am Tage darauf fühlte sie sich schlechter, und der Puls, der zuletzt fast immer zwischen 60 und 70 betragen hatte, war wieder auf 35 gesunken. Nun folgten bei Bettruhe wieder einige Tage mit häufig wechselnder Pulsfrequenz; von der 3. Woche ab blieb sie aber dauernd bei 60—80.

Subjektiv bestand bedeutende Besserung; gelegentlich waren die Nächte noch schlecht, manchmal kamen leichte Anfälle von Engigkeit und Schmerz im linken Arm ohne Pulsänderung. Pat. wurde nach 6 wöchigem Spitalaufenthalt fast beschwerdefrei entlassen; gegen die anginaartigen Anfälle war zuerst Natr. nitrosum, in den letzten 2 Wochen Digitalis (erst im Infus, dann Digalen) gereicht worden, dabei sank der Puls von 65—75 auf 55—65, stieg aber nach 5 Tagen trotz Weitergabe von Digitalis bis auf 75—80 an.

Die Pulsregistrierung ergab bei dieser Pat. kurz nach ihrem Eintritt ausgesprochene Dissoziation von Vorhof und Ventrikel (vgl. Fig. 9).

4 Tage später, als der Puls auf 65 gestiegen war, zeigte sich durchaus normales Verhältnis von Venen- und Arterienpuls, jedem Vorhofpuls folgte eine Carotiswelle im normalen Zeitintervall, vgl. Fig. 10, wo trotz der ungünstigen Venenpulsverhältnisse (der Venenpuls war schlecht ausgeprägt und erschien auf der Kurve nur während der Inspiration) doch die Konstanz des AC-Intervalls gut zu erkennen ist.

In den folgenden Tagen, wo die Pulszahl stark schwankte, wurden bei hoher Frequenz wiederum normale Verhältnisse, bei ganz langsamer Schlagzahl völlige Dissoziation gefunden. Dazwischen zeigten sich Kurven, welche auf eine Leitungserschwerung, nicht aber auf Dissoziation hinwiesen. Meist folgte nur auf jeden zweiten Vorkammerpuls eine Kammerkontraktion. Dabei hatte das AC-Intervall meist die normale Dauer von ca. 0,2 Sekunden; nur ab und zu erschien es deutlich verlängert; dann erfolgte der Carotispuls auffallend verspätet, die Unregelmäßigkeit des Arterienpuls-

rhythmus glich sich aber schon beim nächsten Puls wieder aus (cf. Fig. 10).

Fig. 10.

Fig. 9.

Epikrise: Die 65 jährige Frau bekommt seit $^1/_2$ Jahr Anfälle, deren Schilderung gut zu leichten Adams-Stokes'schen Anfällen stimmt. Beim Eintritt besteht deutliche Dissoziation, nach wenigen Tagen tritt an ihre Stelle zeitweise einfache Überleitungserschwerung mit Ausfall jedes 2. Kammerpulses, doch ohne Verlängerung des AV-Intervalls. Dieser Zustand wechselt einige Tage lang mit

Dissoziation und ganz normaler Schlagweise, dann verschwindet dauernd jedes Zeichen von Überleitungsstörung.

Fall 3. Ein 25jähriger Arbeiter, früher nie krank, bekam vor 3 Wochen Angina, von der er sich nur langsam erholte, vor 3 Tagen Gelenkrheumatismus. Beim Eintritt (28. Mai 1907) war die Herzdämpfung nach rechts etwas vergrößert, über der Pulmonalis hörte man ein systolisches Geräusch, die Leber reichte bis 2 Querfinger unter den Rippenbogen. Der Puls war zumeist regelmäßig, setzte aber zeitweise für die Dauer von 3—4 Schlägen aus.

Pat. erhielt 5 g salicylsaures Natron. Am nächsten Tag bekam er mehrfach Anfälle von Bangigkeit, Schwindel und Bewußtseinsverlust, während deren der Puls noch viel stärker aussetzte, manchmal nur alle paar Sekunden einmal zu fühlen war; am nächsten Tag war der Puls regelmäßig; am Herzen jetzt deutliches perikarditisches Reiben. Die folgenden Tage brachten wieder häufige Pulsintermittenzen ohne subjektive Störungen, 9 Tage nach der Aufnahme erfolgte wieder ein schwerer Anfall von Bangigkeit, starker Atemnot, Ohnmacht; Pat. wurde extrem blaß, der Puls schlug nur ganz selten, ca. 15 mal in der Minute; am Herzen nur entsprechend seltene Töne, an den Halsvenen während der Pulspause leichte aber doch gut erkennbare Pulsation in ziemlich raschem Rhythmus. Unter Koffein- und Strophanthininjektion ließ der Anfall nach ca. 10 Minuten nach.

In den folgenden Wochen wechselten die Gelenkerscheinungen noch sehr zwischen Besserung und Exacerbation, am Herzen bestanden die Symptome der Perikarditis noch bis gegen Ende Juli, ein späterhin aufgetretenes Pleuraexsudat mußte wegen Dyspnoe 2 mal punktiert werden. Der Puls war während dieser Zeit zuerst annähernd regelmäßig, aber auffallend langsam, ca. 50, später wurde er frequenter, war aber durch häufige Intermittenzen, während deren auch keine Herztöne zu hören waren, unterbrochen.

Anfang August hatten sich alle rheumatischen Erkrankungen zurückgebildet. Pat. konnte stundenweise aufstehen. Leider wurde die Rekonvalescenz bald unterbrochen dadurch, daß der Patient an Typhus erkrankte (der Wärter, welcher ihn gebadet hatte, war kurz vor ihm an Typhus erkrankt!). Er schien die neue Krankheit anfänglich gut zu überstehen, bekam aber in der 5. Woche eine schwere Darmblutung, die rasch zum Exitus führte.

Die graphische Untersuchung der Herztätigkeit konnte während der mit Dyspnoe und zeitweiliger Ohnmacht einhergehenden Bradykardieanfälle selbst nicht vorgenommen werden, wohl aber unmittelbar nachher, das zweite Mal sogar noch während des Abklingens der Dyspnoe. Sie ergab in beiden Fällen, daß es sich nicht um Dissoziation von Vorhof und Ventrikel, sondern nur um einen sehr häufigen Ausfall von Kammerkontraktionen handelte; denn die Schlagfolge des Ventrikels war nicht gleichmäßig verlangsamt, sondern es war nur ein etwa normaler Rhythmus von

sehr häufigen, langen Pausen (entsprechend 3—4 Herzschlägen) unterbrochen. Die Venenpulse traten auf diesen Kurven nicht deutlich hervor; nur die Tatsache, daß während der Pause die Vene weiter pulsierte, läßt sich trotz der geringen Exkursionen aus den Kurven bestätigen (cf. Fig. 11).

An den folgenden Tagen, wo der Puls zwar beinahe ganz regelmäßig, aber verlangsamt war, erwies die Kurve, daß jeder

Fig. 13.

Carotis
V. jug.

Fig. 12.

Fig. 11.

2. Kammerpuls ausblieb, und daß gleichzeitig, ähnlich wie im analogen Stadium bei Fall 1, die Vorhofzacke wegen des sehr langen AC-Intervalls scheinbar der Kammerzuckung nachfolgte, d. h. in den letzten Teil der Kammersystole fiel; an den Stellen, wo nicht nur 1, sondern 2 Kammerpulse ausblieben (Fig. 12), oder wo ausnahmsweise 2 Pulse in normalem Abstand folgten (Fig. 13), war das Verhältnis der Pulsfolge von Vorhof und Kammer gut zu erkennen. 10 Tage später bestand immer noch regelmäßiger Ausfall jedes 2. Ventrikelpulses, aber das AC-Intervall war bereits deutlich kürzer (Fig. 14). Noch später war der Puls regelmäßig, ca. 70, und auch der AC-Intervall war nur noch ganz wenig länger als in der Norm (Fig. 15).

Fig. 14.

Fig. 15.

Mit Beginn des Typhus wurde die regelmäßige Schlagfolge wieder durch einzelne Intermittenzen unterbrochen, das AC-Intervall blieb aber unverändert. Während der folgenden Wochen wurden keine Pulsarhythmien bemerkt, die Frequenz betrug meist 90—100, stieg in den letzten Tagen auf 130.

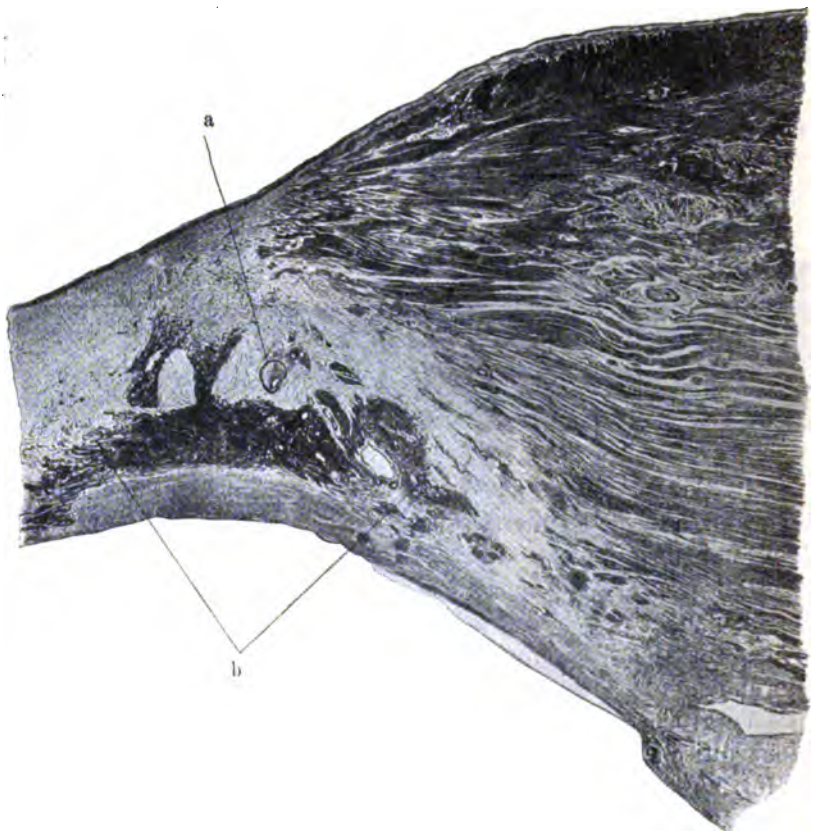
Die Sektion ergab, außer den vom Typhus abhängigen Veränderungen, eine mäßig feste Synechie der Perikardialblätter, geringe Vergrößerung und Dilatation der Ventrikel, ganz frische kleine endokarditische Auflagerungen an Mitralis, Aorta und Tricuspidalis; am Herzmuskel makroskopisch nur mäßige Trübung, an den Kranzarterien nichts Abnormes.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde das entsprechende Stück des Septums der Kammern und Vorkammern gehärtet, eingebettet und in Serienschnitte zerlegt. Herr Kollege Hedinger war so freundlich, mir die fertige Schnittreihe zur Verfügung zu stellen. Auf derselben ließ sich das His'sche Bündel gut vom Vorhof bis in seine beiden subendokardialen Schenkel verfolgen (cf. Fig. 16).

Während Vorhofs- und Ventrikelmuskulatur keine besondere Veränderung erkennen lassen, zeigt der Teil des Bündels, welcher den Annulus fibrosus durchsetzt, zwar gut erhaltene Muskelfasern, aber eine beträchtliche zellige Infiltration, welche am stärksten

in der Umgebung der Gefäße ausgesprochen ist. Noch auffallender ist eine Veränderung der größeren Gefäße, welche an der Vorhof-ventrikelgrenze von links her in das Bündel eintreten und sich in ihm verzweigen. Sie haben durchweg eine ganz auffallende Ver-

Fig. 16.



a Endokarditisch verengte Arterie. b His'sches Bündel.

dickung der Intima, derart, daß das Lumen an den größeren Gefäßen hochgradig verengt, sein Durchmesser auf weniger als die Hälfte reduziert ist. Es handelt sich um eine bindegewebige Verdickung, welche die einzelnen Teile der Peripherie des Gefäßes in ungleichem Maße befallen hat; frische zellige Infiltration ist nirgends mehr mit Sicherheit zu erkennen; die Media zeigt keine auffallende Veränderung, die Adventitia ganz leichte zellige Infiltration. Das Lumen ist stark verengt, enthält aber Blut.

Diese Gefäßalteration ist am stärksten ausgeprägt, das Lumen

am meisten verengt kurz vor dem Eintritt in das His'sche Bündel. Sie läßt sich auch an den Arterienverzweigungen innerhalb des Bündels noch deutlich verfolgen. Auch an einem Ast, der sich in die Ventrikelmuskulatur einsenkt, ist sie noch erkennbar, reicht hier aber nur bis in die allerobersten Schichten. Die Ventrikelmuskulatur selbst ist überall normal, zeigt nichts von der diffusen zelligen Infiltration, die an dem Bündel so deutlich ist; wohl aber findet sich in der Umgebung der kleinen Arterien (welche selbst frei von entzündlichen Veränderungen sind) eine mäßig starke Zellanhäufung; diese interstitielle Entzündung betrifft aber nur die allerobersten Teile der Muskulatur, sie reicht kaum mehr als 3—4 mm nach unten zu. Der Hauptteil der in den Schnitten getroffenen Teile der Kammermuskulatur ist frei von entzündlicher oder degenerativer Veränderung.

Nach dem Vorhof zu reicht die Infiltration des Übergangsbündels bis 1—2 mm über den Annulus hinaus; die Vorhofsmuskulatur selbst ist (mit Ausnahme der alleruntersten Schichten) frei. Wohl aber erstreckt sich die Infiltration noch auf das Bindegewebe und namentlich auf das Fettgewebe in der Umgebung des His'schen Bündels.

Es handelt sich somit um eine auf das His'sche Bündel und dessen nächste Umgebung beschränkte zellige Infiltration, ohne deutliche Degenerationserscheinungen der Muskelfasern selbst, und um eine recht beträchtliche Verdickung der Intima in der zuführenden Arterie und ihren Verzweigungen. Diese Veränderungen sind — in Anbetracht des Alters der Kranken — kaum anders wie als Residuen einer akuten Entzündung zu deuten, die sich im Verlauf der rheumatischen Perikarditis entwickelt hat.

Ob sich dieser Entzündungsprozeß nur im Bereich dieser das His'sche Bündel versorgenden Arterie oder auch an anderen Teilen des Herzfleischs abgespielt hat, läßt sich nicht sicher entscheiden, da nur das eine Stück des Herzens konserviert wurde. Immerhin ist zu bemerken, daß bei der makroskopischen Untersuchung weder an den Arterien, noch am Myokard Zeichen von Entzündung gefunden wurden. Jedenfalls war das Bündel schwer erkrankt, während die anliegenden Vorhof- und Kammerteile nicht oder nur leicht befallen waren. Danach scheint das Bündel, ähnlich wie für die chronischen, so auch für akute entzündliche Prozesse eine Prädilektionsstelle zu bieten.

Bei dem Patienten traten die beängstigenden Erscheinungen der extremen Bradykardie plötzlich auf und bildeten sich nach wenigen Minuten wieder zurück. In dieser Hinsicht glichen die

Zustände ganz den Anfällen der typischen Adams-Stokes'schen Krankheit. Sie unterscheiden sich von ihnen, wenigstens von der Mehrzahl der bis jetzt analysierten Fälle, dadurch, daß nur Leitungserschwerung, Blockierung der meisten Systolen, aber keine Dissoziation zwischen Kammer und Vorkammer bestand.

Die nähere Ursache, weshalb bei den Fällen mit Dissoziation die sonst regelmäßige Ventrikelautomatie durch lange Pausen unterbrochen wird, ist noch unaufgeklärt. Hering vermutet, gestützt auf experimentelle Beobachtungen, daß die Anfälle dann eintreten, wenn die bis dahin bestehende Erschwerung in völlige Aufhebung der Überleitung, wenn der unvollständige in totalen Herzblock übergehe. Wenn diese Deutung auch für die typischen Fälle, bei denen die Anfälle, soviel bisher bekannt, bei schon bestehendem Herzblock einsetzen, Schwierigkeiten macht, so scheint sie für den in Rede stehenden Fall recht plausibel. Hier liegt die Annahme sehr nahe, daß die infolge des Entzündungsprozesses schon bestehende Funktionsstörung des Bündels zeitweise bis zur nahezu totalen Aufhebung der Funktion gesteigert wurde, sei es durch stärkere Einwirkung der Entzündung im Bündel selbst, sei es, nach Analogie des intermittierenden Hinkens, durch stärkere Beeinträchtigung der Blutversorgung durch die stark verengte Arterie.

Trotz der starken histologischen Veränderungen im His'schen Bündel bestand in diesem Fall kein vollständiger Herzblock; die Pulsregistrierung ergab nur die Zeichen der Überleitungserschwerung, und auch während der mit Synkope einhergehenden extremen Bradykardieanfällen hat es sich höchst wahrscheinlich nur um eine Steigerung dieser Leitungsstörung, nicht um Dissoziation gehandelt. Der Fall gleicht in dieser Beziehung dem von A. Hoffmann[1]) beschriebenen; vielleicht gehört auch B. Lewy's[2]) Fall zu dieser Gruppe. Auch der Hoffmann'sche Fall ging in Heilung aus.

Intra vitam lag es in meinem Fall nahe anzunehmen, daß die Störung eine rein funktionelle sei; es ist bekannt, daß infolge von Infektionskrankheiten Leitungsstörungen, allerdings zumeist viel geringerer Art, vorkommen und daß Ähnliches unter dem Einfluß von Vagusreiz geschehen kann. Das allmähliche vollständige Schwinden aller Erscheinungen schien für derartige Funktionsstörungen zu sprechen. Die histologische Untersuchung ergab, daß es sich doch um eine organische Erkrankung des His'schen Bündels gehandelt hatte, und mahnt damit zur Vorsicht in der Annahme

1) A. Hoffmann, Zeitschr. f. klin. Med. 41.
2) B. Lewy, ebenda 47.

rein funktioneller Störung auch bei anderen nur klinisch beobachteten Fällen.

Daß dagegen auch ohne nachweisbare anatomische Schädigung recht deutliche Überleitungsstörungen, allerdings ohne die Adams-Stokes'schen Anfälle, vorkommen können, konnte ich kürzlich kontrollieren an einem anderen Fall von Perikarditis bei altem Klappenfehler. Hier setzte, am ersten Tage nach Beginn der Digitalistherapie, ganz regelmäßig jeder 3. Herzschlag aus, indes die Vorhöfe, wie Inspektion des Halses und Venenpulskurve leicht erkennen ließ, regelmäßig weiter schlugen. Zudem betrug das AC-Intervall statt 0,2 beinahe 0,4 Sekunden. Die Pulsintermittenzen dauerten kontinuierlich $1^1/_2$ Tage und traten an den folgenden Tagen noch zeitweise auf; das AC-Intervall war vom etwa 5. Tag an wieder normal. Die Patientin erlag nach 3 Wochen ihrer Krankheit; Serienschnitte am His'schen Bündel ließen hier keine krankhafte Veränderung auffinden.

In den beiden ersten Fällen bildete sich der vollausgeprägte Adams-Stokes'sche Symptomenkomplex ganz zurück; bei beiden ließ sich verfolgen, wie zunächst einfache Überleitungserschwerung und Dissoziation wechselten, wie dann die Zahl der blockierten Systolen mehr und mehr abnahm und, nach vielfachen Schwankungen, zuletzt dauernd normale Schlagfolge blieb. Dabei zeigte sich die Überleitungsstörung in beiden Fällen durch Ausfall von Ventrikelkontraktionen an; die Verzögerung des Intervalls zwischen Vorhof- und Kammerzuckung war beim einen Fall nur bei einzelnen Herzschlägen deutlich, beim anderen war sie an jedem Puls zu beobachten, und es ließ sich hier die Wiederkehr der vollen Funktion an dem allmählichen Abnehmen des abnorm langen AV-Intervalls gut verfolgen. — In beiden Fällen handelte es sich um ältere Leute mit Arteriosklerose; vermutlich bestanden auch am His'schen Bündel Störungen infolge von arteriosklerotischen Veränderungen.

Der 3. Fall demonstriert gut, wie eine im Verlauf einer akuten Infektionskrankheit auftretende Entzündung im Bereich des His-schen Bündels vorübergehend zu schweren Anfällen nach Art der Adams-Stokes'schen Paroxysmen führen kann, wie sich die Überleitungsstörung dann im Lauf der nächsten Wochen allmählich zurückbildet und wie das Herz schließlich in ganz normaler Weise schlagen kann, trotzdem noch recht erhebliche anatomische Störungen am His'schen Bündel bestehen, die früher oder später leicht aufs neue zu Überleitungsstörungen hätten führen können.

XXIX.

Graphische Studien über den tympanitischen und den nichttympanitischen Perkussionsschall.

Von

Richard May und **Ludwig Lindemann.**

(Mit 2 Kurven im Text und Tafel VIII.)

In einer vorläufigen Mitteilung[1]) berichteten wir über unsere Versuche, den Perkussionsschall mittels einer Seifenhaut zu registrieren; mit Rücksicht auf die Kürze der Mitteilung mußten wir jedoch von der eingehenden Beschreibung der Einzelheiten Abstand nehmen und die ausführliche Darstellung uns für später vorbehalten. Durch äußere Umstände verzögerte sich leider die Ausführung dieses Vorhabens, so daß wir erst jetzt in der Lage sind, die angekündigte eingehende Darstellung zu geben. Inzwischen ist nun das Prinzip unserer Methode, die Schallregistrierung mittels einer Seifenmembran, schon von anderer Seite[2]) zur Konstruktion eines Apparates für die Aufzeichnung der Herztöne, des sog. „Phonoskopes", verwendet worden. Wenn auch bei diesem Apparat die Aufzeichnung der Schwingungen der Seifenmembran in anderer Weise stattfindet als bei unserer Versuchsanordnung, so glauben wir doch hiermit für uns die Priorität für das Prinzip der Methode ausdrücklich reklamieren zu sollen, da wir als erste in der zitierten vorläufigen Mitteilung dasselbe klar und deutlich beschrieben haben.

Daß ein Seifenhäutchen überhaupt sehr empfindlich für Schallschwingungen ist, hat, wie wir nachträglich gefunden haben, übrigens schon Helmholtz[3]) in seiner Lehre von den Tonempfindungen

1) Graphische Darstellung des Perkussionsschalles. Vorläufige Mitteilung von May und Lindemann. Münchener med. Wochenschr. 1906 Nr. 17.

2) O. Weiß, Das Phonoskop. Eine Vorrichtung zur Analyse und Registrierung schwacher Schallqualitäten. Med. naturwiss. Archiv 1. Bd. 2. Heft p. 437 ff.

3) Helmholtz, Die Lehre von den Tonempfindungen. Beilagen: die Resonatoren betreffend.

erwähnt, ohne jedoch auf die Verwendbarkeit der Seifenmembran zur Registrierung von Schallerscheinungen hinzuweisen.

Zur Vervollständigung dieser historischen Bemerkungen wollen wir nicht unterlassen zu erwähnen, daß auch S. Garten[1]) in seiner Arbeit über die Verwendung von Seifenblasen zur Registrierung des Volumenpulses eine Stimmgabelkurve abbildet, welche durch Photographie des Konturs einer ganzen Seifenblase gewonnen worden war. Dabei wirkten jedoch die von der Stimmgabel ausgehenden Schallwellen nicht unmittelbar auf die Seifenblase ein, sondern es wurde durch dieselben eine Glasmembran über einem Kapselraum in Schwingungen versetzt, welcher durch eine Schlauchleitung mit einer kleinen Seifenblase in Verbindung stand. Garten's Bemerkung: „Soviel geht aber schon aus diesen ersten Versuchen hervor; bei einer geeigneten Aufnahmekapsel und unter Anwendung einer stärkeren Vergrößerung lassen sich auch die Schallschwingungen der Luft auf diesem einfachen Wege registrieren" zeigt jedoch, daß er nicht die unmittelbare Einwirkung der Schallwellen auf eine Seifenmembran, sondern nur die indirekte Übertragung durch eine anderweitige Membran auf eine ganze Seifenblase im Auge hatte.

Unsere Versuchsanordnung ist, wie erwähnt, folgende. Durch Eintauchen eines eisernen Ringes in eine Seifenlösung wird eine Seifenmembran hergestellt, von welcher das Bild eines vertikalen Eisenbandes auf den Horizontalspalt einer photographischen Kymographiontrommel reflektiert wird. Durch die Einwirkung des zu untersuchenden Schalles wird die Seifenmembran und dadurch auch das Bild des Eisenstabes in Bewegung versetzt, welche von der hinter dem Horizontalspalt um eine horizontale Achse in rasche Rotation versetzten mit einem Film bespannten Trommel in einer Kurve aufgezeichnet wird.

Als Seifenlösung benutzten wir das von Boys[2]) angegebene Rezept. „Eine Flasche mit eingeriebenem Glasstöpsel wird zu drei Viertel mit Wasser gefüllt und $^1/_{40}$ dessen Gewichtes ölsaures Natron zugesetzt, welches wahrscheinlich auf dem Wasser schwimmt. Man läßt es einen Tag stehen, während welches das ölsaure Natron in Lösung geht; dann wird die Flasche mit Glyzerin aufgefüllt, stark geschüttelt und wohl verschlossen ins Dunkle gestellt. Nach einer

1) S. Garten. Pflüger's Archiv 104 p. 351. Über ein neues Verfahren zur Verzeichnung von Bewegungsvorgängen und seine Anwendung auf den Volumenpuls.

2) Boys, Vorlesungen über Kapillarität. Deutsch von G. Meyer, Leipzig 1893.

Woche wird die klare Flüssigkeit mit einem Heber abgezogen und so vom Schaum getrennt. Auf jeden Liter Flüssigkeit werden 2—3 Tropfen starke Ammoniakflüssigkeit zugefügt. Die Lösung wird in einer Glasflasche im Dunkeln aufbewahrt. Man benütze immer eine kleine Arbeitsflasche, damit nicht für jede Seifenblase der Stöpsel gelüftet werden muß." Kein Erwärmen, kein Filtrieren.

Wir verwendeten reines, von Kahlbaum bezogenes oleïnsaures Natrium, welches nur zum Teil oben schwamm, zum größten Teil aber untersank und zur Lösung mehrere Tage brauchte. Nach dem Versetzen mit Glyzerin setzten wir nicht einige Tropfen, sondern 5 ccm des offizinellen Liqu. Ammon. caustic. auf 2 Liter zu; der durch das Schütteln entstandene Schaum verschwand nach kurzer Zeit wieder, so daß ein Abziehen unnötig war. Die Lösung erwies sich als sehr haltbar. Wir können jetzt noch die vor 3 Jahren hergestellte Lösung verwenden; nur zeigte sich, daß im Laufe der Zeit das Ammoniak großenteils verdunstete, wodurch die Lösung trübe wurde und die daraus gebildeten Seifenmembranen an Haltbarkeit verloren. Ein erneuter Zusatz von Ammoniak führte sofort wieder Klärung herbei, womit sich auch die frühere Haltbarkeit der Seifenmembranen wieder herstellte. Was diese letztere anlangt, so ist sie sehr bedeutend. Wir hatten wiederholt Gelegenheit zu beobachten, daß die Seifenhaut nach 24 Stunden noch im Rahmen sich erhalten hatte; einmal beobachteten wir sogar ein Bestehenbleiben der Membran bis zu 72 Stunden, ohne daß besondere Vorsichtsmaßregeln, wie Abschluß unter einer Glasglocke etc. angewendet worden waren. Die Erschütterungen und Stöße, welche die Membran zum Platzen bringen sollen, müssen schon sehr stark und unvermittelt einwirken. Die mit den gewöhnlichen Manipulationen verbundenen Erschütterungen und Bewegungen hält sie mit Leichtigkeit aus. Damit ist eine Grundbedingung für die Verwendbarkeit der Seifenhaut zur Schallregistrierung, nämlich die Garantie einer gewissen Stabilität in weitgehendem Maße erfüllt.

Was nun die Größe und Form der verwendeten Seifenmembranen betrifft, so wird diese natürlich durch die Konfiguration des Rahmens bedingt. Als solchen verwendeten wir anfangs ein ebenes ganz dünnes, flaches ringförmiges Eisenblech; später nahmen wir, da das dünne Blech sehr leicht in störende Eigenschwingungen geriet, $3^1/_2$ mm dicke eiserne ebene Platten, deren kreisförmiger Ausschnitt durch konische Vertiefung hergestellt war; die kleinere Öffnung an der einen Fläche, in welcher sich die Membran beim Eintauchen bildet, hat einen Durchmesser von 27, bzw. 23, bzw. 15 mm.

Bei der Herstellung wurde darauf geachtet, daß der innere Rand möglichst scharf wurde und möglichst in einer Ebene sich befindet. Von der Vollkommenheit, mit welcher diese Bedingung erfüllt ist, hängt die Güte der spiegelnden Fläche ab. An den Stellen des Randes, welche nicht in derselben Ebene liegen wie die benachbarten, zeigt die Membran Verbiegungen und wird dadurch zur Reflexion ungeeignet. Dies ist auch der Hauptgrund, warum wir mit der Größe der Membran nicht unter 15 mm Durchmesser herabgegangen sind. Bei zu kleinen Membranen machen sich die durch die Verbiegungen, welche durch die Unvollkommenheiten des Randes hervorgerufen werden, bedingten Abbildungsfehler über die ganze Fläche hin störend bemerkbar. Als obere Grenze der Membrangröße haben wir 27 mm Durchmesser nicht überschritten, hauptsächlich deshalb, weil wir befürchteten, daß die Schallphänomene dann nicht mehr gleichmäßig auf alle Stellen der Membran einwirken und dadurch die Schwingungsverhältnisse derselben zu sehr komplizierten gestalten.

Durch Vorschaltung eines Schalltrichters würde es voraussichtlich gelingen, diesem Übelstand zu begegnen, allein damit würde gleichzeitig Veranlassung zur Resonanz gegeben, welche wir wegen ihrer störenden Auswahl einzelner Töne vermeiden zu sollen glaubten.

Die Aufzeichnung der Schwingungen der Seifenmembran geschieht, wie erwähnt, durch Benützung ihrer spiegelnden Eigenschaft. Es gelang uns erst nach vielen, zum Teil recht mühsamen Versuchen eine brauchbare Versuchsanordnung zu finden. Wir bedienten uns in den ersten unserer Versuche einer dünnen, lotrecht herabhängenden Stahlnadel, welche von einer Bogenlampe mit Hilfe eines Kondensors intensiv beleuchtet wurde, von dieser Stahlnadel entwarf dann ein Zeiß-Planar, Ia Nr. 13, von 250 mm Brennweite und Apertur $^1/_4$ ein durch die spiegelnde Seifenmembran in einem rechten Winkel abgelenktes Bild auf der lichtempfindlichen registrierenden Fläche. Da aber bei den Schwingungen der reflektierenden Membran die Entfernung des projizierenden Linsensystems von der registrierenden Fläche sich ändert, so war das Bild der Nadel natürlich nur bei einer einzigen ganz bestimmten Lage der Membran scharf, in den benachbarten Lagen aber schon sehr unscharf und kontrastarm. Dieser Hauptschwierigkeit begegneten wir dadurch, daß wir an Stelle der Nadel einen Eisenstab aus Bandeisen setzten, dessen Querschnitt ein Rechteck von 20 mm Länge und 2 mm Breite bildet. Das Eisenband ist so orientiert, daß die Längsseite des rechteckigen Querschnittes mit der Achse

der beleuchtenden Strahlen zusammenfällt. Durch diese Anordnung wird erreicht, daß das Bild des Eisenbandes ein räumlich ausgedehntes und zwar in der Richtung der Strahlen wird. Dieses räumlich ausgedehnte Bild ist nun, solange die Änderung der Entfernung des projizierenden Linsensystems von der registrierenden Fläche nicht ein gewisses Maß überschreitet, hinlänglich scharf und kontrastreich. Bei diesen Änderungen der Entfernung ändert sich natürlich auch die Größe des Bildes etwas, aber diese Größenänderung ist bei den Membranschwingungen unserer Versuche so unbedeutend, daß sie, wie die Kurven zeigen, vernachlässigt werden kann.

Dabei ist ferner wesentlich zu berücksichtigen der Einfluß der verschiedenen Krümmungen, welche die schwingende Seifenhaut bei dem Übergang von dem einen Extrem durch die ebene Ruhelage hindurch zu dem anderen Extrem annimmt. Die Art der Krümmung durch das Experiment festzustellen, ist uns bisher nicht gelungen — die Schwierigkeiten der experimentellen Feststellung bestehen hauptsächlich in dem raschen Ablauf der Erscheinungen — wir müssen daher uns vorerst mit der allerdings sehr wahrscheinlichen Annahme begnügen, daß die schnellen Druckänderungen, welche den Schallphänomenen zugehören, dieselben Formveränderungen bewirken, wie langsam erfolgende Schwankungen des Druckes. Wenn eine langsam erfolgende Druckschwankung auf alle Teile der Membran gleichmäßig einwirkt, so wird die Krümmung eine gleichmäßige nach allen Seiten infolge der Oberflächenspannung,[1]) also kugelförmig, wie ja auch die Form der Seifenblasen bei gleichmäßig einwirkendem Druck eine kugelförmige ist. Wir möchten jedoch diese Annahme einer nach allen Seiten gleichmäßigen Krümmung der Seifenmembran unter der Einwirkung der Schallphänomene nur für geringe Ausbauchungen als gültig betrachten, da wir zweifeln, ob bei starken Ausbauchungen die Vorbedingung einer gleichmäßigen Einwirkung der Druckschwankung stets erfüllt ist.

Die Spiegelung an der gekrümmten Membran ist nun natürlich

1) Die Ausbauchung der Membran nach den Gesetzen der Oberflächenspannung bedingt eine wesentlich andere Form, als sie eine aufgespannte elastische Haut z. B. eine Gummimembran unter dem Einflusse einer Druckschwankung zufolge den Elastizitätsgesetzen annehmen muß. Näheres hierüber bei O. Frank, Statik der Membranmanometer und Lufttransmission. Zeitschr. f. Biologie 48 p. 489. Ferner die Analyse endlicher Dehnungen des Kautschuks. Annalen der Phys. IV, B. 21 p. 602; und Endliche Ausbauchungen einer aufgespannnten Membran, Zeitschr. f. Biologie 50 p. 281 ff.

nicht an allen Stellen derselben so beschaffen, daß sie zur Aufzeichnung brauchbar wäre. Als ganz ungeeignet müssen die Stellen in unmittelbarer Nähe des Randes gelten, da die infolge der schon erwähnten Unvollkommenheiten eintretende Verzerrung der Bilder, welche schon in der Ruhelage bemerkbar ist, durch die Schwingungen nicht beseitigt, sondern vielfach noch gesteigert wird. Aber auch die über oder unter der mittleren Horizontalen liegenden Stellen sind nicht zur Reflexion geeignet, weil hier infolge der Krümmung das Spiegelbild bei symmetrischer Ausbauchung der Membran nach vorn und hinten nicht symmetrisch liegt. Die Kurven erhalten dadurch eine in der Natur der Schwingungen nicht begründete Asymmetrie gegen die der Ruhelage entsprechende Nullinie. Es sind daher nur die Mitte selbst und die nahe derselben in der gleichen Horizontalen gelegenen seitlichen Partien zur Reflexion geeignet. Daß diese hier aber eine recht gute ist, zeigen die Kurven von Stimmgabelschwingungen, welche vollkommen symmetrisch gegen die Abszissenachse verlaufen und selbst bei beträchtlichen Amplituden keine Abweichung von dem erwarteten Verlauf erkennen lassen.

Bei dem raschen Ablauf der Schallphänomene ist eine erhebliche Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel notwendig. Die Kymographiontrommel wird um eine horizontale Achse durch die Kraft einer gespannten Feder herumgeschleudert; dabei ist die Anordnung so getroffen, daß der Verschluß des vorher mit der Hand geöffneten Spaltes am Schlusse der ersten Umdrehung durch einen Vorsprung am oberen Rand der Trommel automatisch hergestellt wird. Die Geschwindigkeit für einen Punkt des Trommelumfanges betrug bei unseren ersten Versuchen 85 cm in der Sekunde, bei unseren späteren Versuchen durch Einsetzen einer neuen, etwas kräftigeren Feder 117,05 cm im Durchschnitt. Sie ist während einer Umdrehung nicht ganz konstant, sondern wird gegen Ende derselben etwas geringer. Diese Abnahme ist jedoch so gering, daß sie bei bloßer Betrachtung der Stimmgabelkurven nicht erkennbar ist; erst eine genauere Ausmessung ergibt die Verringerung der Geschwindigkeit.

Als Films bewährten sich uns am meisten die von der Fabrik Lumière bezogenen. Aus Sparsamkeitsrücksichten verwendeten wir Rollen von 18 cm Breite, von denen wir 3 cm breite Streifen parallel der Breitseite abschnitten, so daß eine Rolle von 6 Aufnahmen zu 18×13 cm uns 26 Streifen zu einzelnen Aufnahmen lieferte. Der Film wurde mittels Gummibändern an den auf der Trommel vorher genau markierten Stellen so aufgespannt, daß bei Anfang

der Rotation noch kein Licht durch den Spalt auf ihn fallen konnte; erst nach einem allerdings sehr kleinen Bruchteil einer Sekunde kommt er in den Bereich des Spaltes; da seine Länge nur ungefähr $^2/_3$ des ganzen Trommelumfangs beträgt, so ist er gegen Ende der ersten Umdrehung, wenn der Verschlußmechanismus des Spaltes in Bewegung gesetzt wird, schon aus dem Bereich des Spaltes wieder verschwunden. Durch diese Anordnung wird erreicht, daß etwaige kleine Erschütterungen, welche mit der Auslösung der Umdrehungsbewegung am Anfang und mit dem Verschluß des Spaltes verbunden sind, nicht photographisch wirksam werden. Die Spaltbreite betrug bei unseren ersten Versuchen 0,25 mm, dann 0,9 mm, endlich bei den meisten 0,42 mm.

Endlich möchten wir noch eines sehr wichtigen störenden Einflusses und seiner Beseitigung gedenken, nämlich der Störung der Versuche durch anderweitige von außen übertragene Erschütterungen, vor allem durch den Trambahn- und Wagenverkehr. Die aus dieser Quelle stammenden Erschütterungen waren so heftig und andauernd, daß wir anfangs überhaupt kaum jemals für kurze Zeit ein richtiges reflektiertes Bild des Eisenbandes erhielten, da die Seifenmembran fortwährend in feine Vibrationen versetzt war. Wir mußten daher unseren Apparat in einem Kellerraum des Instituts aufstellen. Außerdem stellten wir noch das Stativ, welches den Rahmen für die Seifenblase trägt, auf Gummibälle. Dadurch wurde erreicht, daß nur die ganz groben, nur seltenen und kurze Zeit dauernden Erschütterungen des Erdbodens sich bemerkbar machten, durch die gewöhnlichen des Straßenlärmes aber unsere Membran nicht in Schwingungen versetzt wird.

Mit dieser Versuchsanordnung gelingt es also unter Einhaltung der erwähnten Bedingungen ein Bild zu erhalten, daß die Bewegungen der Seifenmembran mit hinlänglicher Treue aufzeichnet. Es fragt sich aber nun: In welcher Weise entsprechen die vom Film aufgezeichneten Membranbewegungen den ursprünglichen Schallerscheinungen? Von vornherein ist klar, daß die aufgezeichneten Bewegungen nicht bloß von den Schallerscheinungen abhängen, sondern auch durch die Beschaffenheit der schwingenden Membran beeinflußt werden. Dieser Einfluß der Membran wäre demnach zunächst klar zu legen. Zur vollkommenen Lösung dieser Aufgabe wäre eine theoretisch-mathematische Behandlung des Problems nötig, welcher dann die Prüfung

durch das Experiment mit Schallerscheinungen, deren Wesen uns anderweitig genügend bekannt ist, zu folgen hätte.

Bekanntlich sind jedoch die Verhältnisse bei den Membranschwingungen sehr kompliziert, so daß eine mathematische Behandlung des Problems auf Schwierigkeiten stößt und nur für die einfachsten Fälle gelingt.

Wir dachten anfangs verschiedene vereinfachende Voraussetzungen machen zu dürfen, welche es gestatten würden, in Anlehnung an die in den Arbeiten von Mach [1]) gegebenen Differentialgleichungen für erzwungene Schwingungen, welche auch O. Frank [2]) in seiner bahnbrechenden Arbeit „Kritik der elastischen Manometer" mit so großem Erfolg verwendet hat, vorzugehen; allein eine nähere Überlegung ließ uns erkennen, daß die hierzu nötigen vereinfachenden Voraussetzungen für unsere Versuche nicht allgemein statthaft sind.

Wir müssen daher vorläufig darauf verzichten, eine theoretische Ableitung der Beeinflussung der Schallregistrierung durch die Seifenmembran zu geben, und beschränken uns daher hier darauf, die Resultate unserer mannigfaltigen Aufnahmen verschiedener anderweitig genügend bekannter Schallerscheinungen vorzulegen, um damit wenigstens einen experimentellen Beweis für die Brauchbarkeit unserer Seifenmembran zu Schallaufnahmen zu liefern.

Vor den Kurven von eigentlichen Schallerscheinungen wollen wir eine Aufnahme von Eigenschwingungen der Seifenmembran wiedergeben. Die Kurve von Fig. 1 stammt von einer Seifenmembran von 15 mm Durchmesser. Eigenschwingungen der Membran machen sich sehr häufig bei den Schallaufnahmen sehr stark bemerkbar, so vor allem bei den Aufnahmen von Perkussionsschlägen, welche in der Nähe der Membran ausgeführt werden. Da wir im Interesse der Einfachheit der Versuchsanordnung keine Vorrichtung anwandten, welche es gestattet hätte, den Perkussionsschlag genau ein paar Hundertstel Sekunden nach Beginn des Trommelumlaufes auszulösen, so passierte es öfters, daß der Schlag zu früh kam und auf der Kurve nur die Nachwirkungen eines Schlages, die die eigentliche Schallerscheinung lang überdauernden Eigenschwingungen der Membran zur Aufnahme kamen. Fig. 1 stammt von einem derartigen Schlage. Wie uns eine genaue Ausmessung und Berechnung

1) E. Mach, Zur Theorie der Pulswellenzeichner. Sitzungsberichte der kais. Akad. der Wissensch. in Wien 1862 Bd. 46 II. Abteil. p. 157 und E. Mach, Über die Gesetze des Mitschwingens. Ibidem Bd. 47 II. Abteil. p. 33.

2) O. Frank, Kritik der elastischen Manometer. Zeitschr. f. Biol. 44 p. 445.

zeigte, sind die auf der Kurve abgebildeten Wellen rein sinusförmige, ohne jede Spur einer Teilschwingung. Die Aufnahmen der Schwingungen mit den größeren Membranen, von 23 und 27 mm Durchmesser dagegen lassen manchmal schon beim bloßen Anblick das Vorhandensein von Partialschwingungen der Membran neben den gewöhnlichen Eigenschwingungen, bei welchen die Membran nicht in Abteilungen schwingt, erkennen. Da jedoch diese Kurven sonst nichts wesentlich anderes, für unsere Zwecke belangreiches zeigen, so verzichten wir auf die Reproduktion einer solchen.

Wie schon bemerkt, haben die Eigenschwingungen der Membran meist eine relativ geringe Dämpfung, überdauern daher manche Schallerscheinung wesentlich. Dies findet namentlich häufig bei den durch Perkussionsschläge erzeugten Schallphänomenen statt, welche vielfach nur sehr kurze Zeit dauern. In den von Perkussionsschlägen herrührenden Aufnahmen sind daher oft die von der eigentlichen Schallbewegung herrührenden Schwingungen gewissermaßen aufgesetzt auf die Eigenschwingungen; es müssen daher diese letzteren bei Beurteilung der Kurven wesentlich mit berücksichtigt werden.

Anders ist es bei den Aufnahmen von Stimmgabelschwingungen, welche meistens eine sehr geringe Dämpfung besitzen, viel geringer als die Eigenschwingungen der Membranen. Sie überdauern daher diese recht lange. Man kann bei den Aufnahmen die von Anfang an meist nicht sehr starken Eigenschwingungen ganz umgehen, indem man wartet, bis diese abgeklungen sind, also erst ein paar Sekunden nachdem die Bewegung der Membran durch die Stimmgabelschwingungen begonnen hat, die Kymographiontrommel in Umlauf setzt. Die Stimmgabelschwingungen kommen dann, anscheinend ohne jede Nebenschwingung, zur Aufzeichnung, und es gelingt mit Leichtigkeit, sehr schöne Bilder von ihnen zu erhalten. Dabei können auch sehr große Exkursionen mit völlig regelmäßigem Verlauf zur Darstellung kommen, wie Fig. 2 zeigt.

Dieselbe stammt von einer Stimmgabel mit 217,5 Doppelschwingungen (also a^0) und war schon in der vorläufigen Mitteilung, leider jedoch in sehr mangelhafter Weise reproduziert worden.

Wie genau die Bewegung der Seifenmembran der sie hervorrufenden Schallerscheinung folgt, zeigt Fig. 3, welche den Ton einer Stimmgabel $a^1 = 435$ v. d. darstellt, deren Schwingungen durch Berühren mit dem Finger zum Erlöschen gebracht wurden. Die Kurve läßt diese Veränderung sehr deutlich erkennen; die Annäherung des Fingers verursacht natürlich auch eine geringe Bewegung der umgebenden Luft, welche sich in dem Auftreten von schwachen

Membraneigenschwingungen zu erkennen gibt. Sobald der Finger die Stimmgabel berührt, werden die Amplituden der Schwingungen bedeutend kleiner und nach ein paar Hunderstel Sekunden sind die Stimmgabelschwingungen erloschen.

Fig. 4 endlich gibt die Schwingungen eines ziemlich hohen Stimmgabeltones, nämlich $c^4 = 2080$ v. d. wieder. Da bekanntlich das menschliche Ohr für hohe Töne außerordentlich viel empfindlicher ist, als für tiefe — nach den Untersuchungen von M. Wien[1]) beträgt die Energie der eben noch wahrnehmbaren Töne von 1000 bis 5000 Schwingungen nur ungefähr den hundertmillionsten Teil der entsprechenden eines Tones von 50 Schwingungen — so war es uns anfangs zweifelhaft, ob wir überhaupt von dem Tone dieser Stimmgabel von 2080 Schwingungen, welche ja zwar sehr deutlich, aber nicht übermäßig laut tönte, eine Aufnahme mit der Seifenmembran würden machen können. Die Fig. 4 zeigt jedoch, daß auch diese an sich sehr schwachen Schwingungen noch deutlich von der Membran registriert werden. Die registrierten Amplituden sind gar nicht so gering; nur rücken die einzelnen Schwingungen natürlich sehr nahe aneinander. Es wäre daher für die Aufnahme von Tönen von noch wesentlich größerer Schwingungszahl eine größere Umlaufsgeschwindigkeit der Trommel notwendig, welche aber nur bei gleichzeitig wesentlich intensiverer Beleuchtung tunlich wäre.

Unsere Stimmgabelaufnahmen, von denen wir hier nur wenige wiedergeben konnten, umfassen Schwingungszahlen von 108,75 v. d. bis 2840 v. d. Die Membran registriert also Schwingungen innerhalb dieses Tonbereiches zum mindesten in genügender Weise. Es läßt sich allerdings aus unseren Stimmgabelkurven nicht entnehmen, ob die Intensitäten verschieden hoher Töne in ihrem ursprünglichen Verhältnis durch die Membranschwingungen wiedergegeben werden, da die Größe der Amplituden, mit welchen die Schwingungen der betreffenden Töne auf die Membran einwirkten, nicht bekannt ist. Es sprechen jedoch die Aufnahmen der hohen Töne von c^4 bis fis^4 dafür, daß keine wesentliche Benachteiligung der hohen Töne (wenigstens bis zu 2800 v. d.) zugunsten der tieferen stattfindet.

Ebenso wie die Töne der Stimmgabeln wohl als einfache Töne in physikalischem Sinne angesehen werden können, deren Obertöne nur unter besonderen Umständen mittels geeigneter Resonatoren oder durch Interferenzversuche nachweisbar sind, für gewöhnlich aber ganz zurücktreten, dürfen wohl auch die durch Perkussion

1) M. Wien, Über die Empfindlichkeit des menschlichen Ohres für Töne verschiedener Höhe. Pflüger's Archiv Bd. 97 p. 1 (29).

über glattwandigen, einseitig geschlossenen Röhren erzeugten Schallerscheinungen als frei von stärker sich bemerkbar machenden Obertönen gelten. Dementsprechend weichen auch die Kurven, die wir von solchen Tönen aufgenommen haben, kaum von den erwarteten rein sinusförmigen Schwingungen der Stimmgabelaufnahmen ab. Fig. 5 gibt den Ton eines großen Meßzylinders, der durch Perkussion desselben erzeugt wurde, wieder. Die Schwingungen scheinen beim ersten Anblick ganz einfache zu sein, bei näherer eingehenderer Betrachtung läßt sich jedoch eine geringe Asymmetrie gegen die Abszissenachse erkennen, welche für die Anwesenheit von schwachen Obertönen (von der Perkussion des Bodens des Gefäßes herrührend) sprechen würde. Wir begnügen uns jedoch zu konstatieren, daß der wesentliche Bestandteil des Perkussionsschalles dieser Röhren, der Grundton, dessen Wellenlänge ungefähr $^1/_4$ ihrer Länge entspricht, mit ausreichender Treue registriert wird. Fig. 6 stammt von einem kleineren engeren zylindrischen Standgefäß und zeigt dementsprechend auch kürzere Wellenlänge der Schwingungen. Die den beiden Kurven zugrunde liegenden Schallerscheinungen wurden dadurch hervorgerufen, daß der Boden des Zylinders perkutiert wurde, während die Mündung desselben der Membran zugekehrt war in einer Entfernung von ungefähr 5 cm. Auf Fig. 5 ist nur sehr wenig von Eigenschwingungen der Membran zu sehen, während Fig. 6 dieselben deutlich erkennen läßt. Die Eigenschwingungen der Membran treten bei der ersteren deswegen so wenig hervor, weil die Aufzeichnung nicht gleich zu Beginn des Schlages erfolgte, die Kymographiontrommel also erst eine allerdings sehr kurze Zeit nach Beginn der Schallerscheinung in Bewegung versetzt wurde. Bei Fig. 6 dagegen ist es uns gelungen, auch den Beginn der Schallerscheinung zu photographieren. Dadurch sind dann auch die Eigenschwingungen der Membran mit zur Aufnahme gelangt.

Wir besitzen auch Aufnahmen von dem Schall derartiger Zylinder bei der Perkussion von oben; in der Nähe der Membran wurde über der Mündung des Zylinders ein Plessimeter aus Elfenbein oder der Mittelfinger der linken Hand perkutiert. Die erhaltenen Kurven sind ganz analog der Figur 6; nur treten die Eigenschwingungen der Membran viel stärker hervor, was ja nicht weiter wunder nehmen kann, da ja der Perkussionsschlag ganz in der Nähe der Membran ausgeführt wurde. Ein Unterschied zwischen den Aufnahmen mit dem Plessimeter und jenen mit dem perkutierten Finger ist nicht zu erkennen; ganz entsprechend dem Gehörs-

eindruck, der auch kaum eine sichere Unterscheidung zu machen erlaubte. Die Nebengeräusche, welche die Perkussion des Plessimeters selbst hervorruft, sind eben dabei so gering, daß auch die photographische Aufnahme davon so gut wie nichts erkennen läßt.

Wesentlich komplizierter als die bisher besprochenen Schallerscheinungen, sind die Klänge der mit dem Bogen gestrichenen Violinsaiten. Durch das bereitwillige Entgegenkommen unseres Freundes Dr. F. Gresbek wurde es uns ermöglicht, auch von derartigen Schallerscheinungen Aufnahmen zu machen. Wir sprechen ihm hierfür auch an dieser Stelle unsern besten Dank aus.

Bekanntlich hat Helmholtz gezeigt, daß der eigentümliche Klang einer mit dem Bogen gestrichenen Saite, welcher ganz anders ist als der einer geschlagenen oder gezupften Saite, auch durch eine eigenartige Schwingungsform der Saite charakterisiert ist. Der Hin- und Hergang der Saite erfolgt dabei nicht wie bei den sonstigen Saitenschwingungen mit wechselnder Geschwindigkeit, sondern mit gleichförmiger. Diese Form der Schwingungen ist, wie die mathematische Analyse lehrt, die Folge der Zusammensetzung aus einem Grundtone mit Obertönen, deren Amplitude um so kleiner ist, je höher ihre Ordnungszahl ist. Wenn nun auch beim Übergang der Schwingungen an die Luft wegen der Resonanz der in Mitschwingung versetzten Teile der Geige diese Form der Schwingungen nicht ganz streng mehr beibehalten werden kann, so ist die Veränderung der Amplitudenverhältnisse doch keine so bedeutende, daß die Ähnlichkeit der Schwingungsfigur mit der von Helmholtz gefundenen geradlinigen nicht mehr erkennbar wäre. Die von uns gemachten Aufnahmen solcher Klänge lassen nun ebenfalls die Ähnlichkeit mit den von Helmholtz abgebildeten Figuren deutlich erkennen, so z. B. Fig. 7,[1]) welche eine Aufnahme des mit dem Bogenstrich auf der A-Seite erzeugten Klanges der Note a^1 wiedergibt. Wir legen auf die Konstatierung dieser Tatsache deswegen Wert, weil daraus hervorgeht, daß die Amplituden der verschiedenen Teilschwingungen von unserer Membran in nicht wesentlich verändertem Verhältnisse wiedergegeben werden. Dieser Schluß ist allerdings wohl nur mit der Einschränkung gültig, daß in dem zu analysierenden Klange keine Töne vorhanden sind, deren Schwingungszahl von jener der Membraneigenschwingungen nicht weit verschieden ist. Derartige Töne würden natürlich durch die Membran mit wesentlich größerer

1) Anm. bei der Korrekt. Auf den Reproduktionen unserer Kurven sind naturgemäß die Einzelheiten nicht so deutlich zu erkennen wie auf den Originalen; dieser Mangel macht sich namentlich bei den Kurven der Fig. 4, 7 u. 16 bemerkbar.

Amplitude als jene Töne wiedergegeben werden, deren Schwingungszahl von der der Membraneigenschwingungen weiter absteht.

Endlich lassen wir auf Fig. 8 noch die Aufnahme eines Vokals, nämlich eines A einer mittleren Männerstimme folgen. Wir beabsichtigen jedoch damit nicht, irgendwie näher auf die Theorie der Vokale einzugehen, sondern wollen nur damit zeigen, daß das von unserer Membran gelieferte Vokalbild, wenn man von den Membraneigenschwingungen absieht, sehr wohl mit den aus den Arbeiten Hermann's und seiner Schüler bekannten Kurven in Übereinstimmung zu bringen ist.

Die besprochenen Schallerscheinungen, für welche wir noch bedeutend mehr Abbildungen bringen könnten, werden also alle durch unsere Membranen mit hinlänglicher Treue wiedergegeben. Es werden sowohl sehr tiefe, als auch recht hohe einfache Töne mit entsprechenden Amplituden aufgezeichnet und es werden auch Klänge, welche aus einem Grundton mit verschieden starken Obertönen bestehen, ohne wesentliche Veränderung des Amplitudenverhältnisses wiedergegeben, soweit wenigstens, als die vorher erwähnte einschränkende Bedingung erfüllt ist, daß die Schwingungszahl der Membraneigenschwingung wesentlich verschieden ist von jener der in dem Klang enthaltenen Töne.

Es müssen daher bei allen Schallaufnahmen die Eigenschwingungen der Membran wesentlich mit in Betracht gezogen werden. Da die Kurvenaufnahmen mit kleiner Membran keine Partialeigenschwingungen zeigen, so sind sie im allgemeinen leichter zu deuten als die an großen Membranen gewonnenen, weil bei diesen die Entscheidung, was dem zu untersuchenden Schall, was den Eigenschwingungen der Membran zugehört, oft sehr schwer zu treffen ist. Aufnahmen mit den großen Membranen sind jedoch nicht überflüssig. Sie sind im Gegenteil sogar zum Zwecke des Vergleichs mit jenen an kleinen Membranen gewonnenen sehr wünschenswert, da gerade durch den Vergleich von Kurven ein und derselben Schallerscheinung, welche mit Membranen verschiedener Größe gemacht werden, die der Membran zugehörigen Schwingungsbestandteile am besten erkannt werden können — wenigstens solange wir noch nicht eine entsprechende Theorie der Schwingungen der Seifenmembran besitzen.

Dadurch, daß wir durch die im vorstehenden mitgeteilten Untersuchungen die Brauchbarkeit unserer Versuchsanordnung zur Registrierung von Schallerscheinungen soweit als möglich erwiesen

haben, gewinnen wir zugleich die unentbehrliche Grundlage für die Beurteilung unserer zahlreichen Aufnahmen vom tympanitischen und nichttympanitischen Schall.

Die hier in Betracht kommende Aufgabe ist eine wesentlich schwierigere. Denn es ist vor allem bei weitem nicht so leicht, brauchbare Bilder von den durch Perkussion des menschlichen Körpers erzeugten Schallphänomenen zu erhalten, wie von den Tönen schwingender Stimmgabeln oder Luftmassen in zylindrischen Röhren. Schuld daran ist hauptsächlich die überaus kurze Dauer der genannten Schallerscheinungen. Es kommt sehr leicht vor, daß von einem Schlage gar nichts oder nur der Anfang oder das Ende photographiert wird, da ja auch die Zeit, während welcher der lichtempfindliche Streifen am Spalt vorüberzieht, sehr gering ist; bei einer Geschwindigkeit des Trommelumlaufes von 117,05 cm in der Sekunde dauert ein Vorübergang des Filmstreifens hinter dem Spalte nur 0,154 Sekunden. Beträgt also die Zeit zwischen zwei Perkussionsschlägen wesentlich mehr als 0,15 Sekunden, so ist es sehr leicht möglich, daß die Absicht, einen vollen Schlag von Anfang bis zum Ende zu photographieren nicht erreicht wird. Es ist daher nötig, daß die Perkussionsschläge rasch aufeinander folgen. Da ferner der Perkutierende gleichzeitig sein Augenmerk darauf richten soll, ob die Membran auf die einzelnen Schläge reagiert, so kommt es wohl mitunter vor, daß einzelne Schläge nicht kräftig genug auf das Plessimeter oder den Finger auftreffen, um die gewünschte Schallerscheinung in typischer Weise auszulösen. Infolgedessen sind die gewonnenen Kurven nicht alle gleich gut, auch wenn sie einen ganzen Schlag von Anfang bis zum Ende registrieren. Die hieraus sich ergebende Schwierigkeit in der Beurteilung der Kurven glaubten wir nur durch möglichst zahlreiche Aufnahmen überwinden zu können. Hätten wir uns mit einigen wenigen Aufnahmen begnügt, so wäre es uns ein leichtes gewesen, schon vor mehr als Jahresfrist die Veröffentlichung erfolgen zu lassen. Es wäre auch nicht schwer gewesen, Unterschiede in den Kurven des tympanitischen und nichttympanitischen Schalles namhaft zu machen. Aber ob damit wirklich charakteristische Merkmale gewonnen worden wären, ist doch zum mindesten zweifelhaft. Wir mußten daher erst ein umfangreiches Material sammeln, um unseren Resultaten eine möglichst breite Basis geben zu können, ehe wir es unternehmen durften, an eine Deutung der Kurven zu gehen.

Wir wollen zunächst einige unserer Schallaufnahmen abbilden, welche die charakteristischen Verhältnisse sehr deutlich zum Aus-

druck bringen und darum als typisch gelten können. Fig. 9 gibt eine Aufnahme eines absolut leeren Schenkelschalles wieder; dieselbe läßt nur sehr rasch aufeinander folgende Gipfel, die oft schwer voneinander zu trennen sind, erkennen. Das Bild ist ein wesentlich verschiedenes von den Bildern des tympanitischen und nichttympanitischen Schalles, welche deutlich ausgeprägte Gipfel wenigstens im Anfang der Kurve erkennen lassen. Da es uns nicht um die weitere Verfolgung der allenfalls bei einer genaueren Betrachtung und Ausmessung der Kurven des leeren Schalles zu eruierenden Eigenschaften desselben zu tun war, so begnügen wir uns mit der nach dem Kurvenbild sehr wahrscheinlichen Annahme, daß in dem absolut leeren Schenkelschall tiefere Töne kaum, dagegen hauptsächlich höhere Töne mit ganz exzessiver Dämpfung vorhanden zu sein scheinen und daß dadurch allein schon der leere Schall genügend vom tympanitischen und nichttympanitischen unterschieden ist, unterlassen es also vollständig, näher auf die Art der Schwingungen, die dabei in Betracht kommen, einzugehen.

Fig. 10—13 stellen nun Aufnahmen des tympanitischen Schalles dar; es handelte sich dabei stets um tympanitischen Bauchschall, erzeugt durch Perkussion mit dem Hammer auf ein Plessimeter aus Elfenbein oder Ebonit oder auf den Mittelfinger an einer Stelle, welche die Erscheinung in besonders ausgeprägter Weise zeigte. Die Kurve der Fig. 10 ist dieselbe, welche schon in unserer vorläufigen Mitteilung abgebildet wurde; auf ihre besondere Bedeutung werden wir noch weiter unten zurückkommen. Die Kurve der Fig. 10 wie die Kurve der Fig. 11 wurden mit großer Membran von 27 mm Durchmesser aufgenommen; auf Fig. 10 sind die Eigenschwingungen der Membran mäßig stark, auf Fig. 11 dagegen sehr stark ausgebildet. Die Kurven der Figg. 12 und 13 sind mit der kleinen Membran von 15 mm Durchmesser aufgenommen worden.

Die abgebildeten Kurven stellen nur einen kleinen Teil unserer Aufnahmen des tympanitischen Schalles dar; wir haben viele Aufnahmen, welche den abgebildeten völlig gleichen, deren Abbildung daher zwecklos wäre; außerdem besitzen wir auch Aufnahmen, die von den abgebildeten etwas verschieden sind, sich jedoch nicht zur Reproduktion eignen, weil das Licht bei der Aufnahme zu schwach war, ein Mißstand, welcher bekanntlich bei Gleichstrombogenlicht sehr leicht eintritt dadurch, daß der das meiste Licht aussendende Krater der positiven Kohle seine Lage verändert. Unter diesen Aufnahmen ist jedoch keine, welche eine prinzipielle Verschiedenheit von den abgebildeten zeigen würde. Die Betrachtung

sämtlicher Kurven ergibt vielmehr, daß die Verschiedenheiten hauptsächlich in der Stärke der einzelnen Schwingungen und dem mehr oder minder starken Hervortreten von Eigenschwingungen der Membran bestehen. Als gemeinsames Merkmal scheint sich schon bei der bloßen Betrachtung die einfache Form der eigentlichen Schwingungsfigur und ihre Regelmäßigkeit zu ergeben, worauf wir weiter unten noch näher eingehen werden.

Anders verhält es sich beim nichttympanitischen Schall. Einzelne unserer Aufnahmen zeigten immer wieder Verschiedenheiten, so daß wir sehr viele Aufnahmen machen mußten, ehe wir zum Abschluß unserer Versuche gelangen konnten. Wir müssen daher auch vom nichttympanitischen Schall mehr Kurven abbilden, als vom tympanitischen.

Fig. 14 stellt eine unserer ersten Aufnahmen vom normalen Lungenschall dar. Sie zeigt starke Eigenschwingungen der Membran. Fig. 15 zeigt eine Kurve des nichttympanitischen Schalles ohne Eigenschwingungen der Membran. Fig. 16 ist die schon in der vorläufigen Mitteilung durch ein Versehen in der umgekehrten Richtung abgebildete; wir lassen sie daher hier noch einmal abbilden, wobei der Verlauf der Schallerscheinung, wie auf allen anderen Kurven, in der Richtung von links nach rechts eingehalten ist. Fig. 17 gibt dann eine anscheinend ganz verschiedene Form des Lungenschalles wieder, dabei war jedoch die Umlaufsgeschwindigkeit der Trommel statt wie bei den vorigen 85 cm, nun 117,05 cm in der Sekunde. Wir sehen, daß dabei die Eigenschwingungen der Membran so gut wie völlig fehlen. Sehr starke Eigenschwingungen zeigt dagegen Fig. 18. All diese Kurven des nichttympanitischen Lungenschalls sind mit der großen Membran von 27 mm Durchmesser aufgenommen. Die nächsten 3 dagegen stellen Aufnahmen mit der kleinen Membran von 15 mm Durchmesser dar. Dieselben zeigen Eigenschwingungen der Membran sehr deutlich und sind einander, obwohl sie zu ganz verschiedenen Zeiten gemacht wurden, sehr ähnlich. Ein besonderes Verhalten zeigen dann noch die 2 letzten Kurven, von denen die erste mit großer Membran, die letzte mit kleiner Membran aufgenommen worden war.

Da nun beim bloßen Anblick der Kurven des nichttympanitischen Schalles keine allen gemeinsam charakteristischen Merkmale sich erkennen lassen, so versuchten wir, ob wir nicht durch Ausmessung der Kurven zu einem Resultate gelangen könnten.

Dabei war vor allem die Frage zu beantworten, nach welchem Gesichtspunkte die Ausmessung erfolgen sollte. Eine Fourier'sche

Klanganalyse war im allgemeinen nicht tunlich; denn einerseits besitzen die bei der Perkussion des menschlichen Körpers erzeugten Schallerscheinungen eine sehr starke Dämpfung, sie dauern nur sehr kurze Zeit. Infolgedessen ist eine Zerlegung der ganzen Kurve in identische Teilstrecken (Perioden) nicht möglich, da jede folgende Schwingung von der vorausgehenden auch bei sonst völliger Gleichartigkeit sich durch die geringere Amplitudengröße unterscheidet. Die Dämpfung, die sich ja schon beim bloßen Anblick zeigt, ist also so bedeutend, daß der sie darstellende Faktor e^{-nt} der einzelnen Sinusglieder auch nicht bei einer bloßen Annäherung unberücksichtigt bleiben kann. Ein zweiter fast noch mehr ins Gewicht fallender Gegengrund ist dann der Umstand, daß durch eine Fourier'sche Analyse ein Vorgang nur in harmonische Bestandteile zerlegt wird. Es verliert daher die Analyse ihren Wert so gut wie ganz, wenn man annehmen muß, daß in dem zu analysierenden Vorgang auch zum Grundton unharmonische Bestandteile enthalten sind, — eine Annahme, welche für die in Rede stehenden Schallerscheinungen jedenfalls so lange gemacht werden muß, als nicht das Gegenteil ausdrücklich bewiesen ist. Es ist im großen und ganzen an und für sich schon sehr wahrscheinlich, daß unharmonische Bestandteile dabei eine Rolle spielen. Denn die sich bloß aus harmonischen Bestandteilen zusammensetzenden Klänge haben bekanntlich im allgemeinen einen musikalischen Charakter und ein mit einem geübten musikalischen Ohr Begabter vermag die einzelnen Bestandteile derselben wohl zu erkennen, sich also jedenfalls ein bestimmtes Urteil über die Höhe der wichtigsten Bestandteile zu bilden. Daß dies wenigstens beim nichttympanitischen Lungenschall unmöglich ist, bildet nun ein wichtiges, längst bekanntes Merkmal desselben. Es spricht also schon dieser Umstand allein dafür, daß im nichttympanitischen Schall nicht nur harmonische Bestandteile vertreten sind.

Da also eine Fourier'sche Klanganalyse im allgemeinen nicht anwendbar ist, so versuchten wir, ob nicht schon eine bloße Ausmessung der einzelnen in den Kurven stark sich ausprägenden Wellen uns unserem Ziele näher bringen würde. Wir maßen zu diesem Zwecke mittels eines Jaquet'schen Kurvenanalysators die Abszissen der einzelnen deutlich sich ausprägenden Wellengipfel aus, eine Arbeit, die sich bei den ersten Wellen der perkutorischen Schallerscheinungen meist gut bewerkstelligen läßt, bei den späteren aber schwierig wird, weil die Gipfel dann nicht mehr so spitz sind und infolgedessen die Abszissen der höchsten Punkte nicht mehr mit

der gleichen Sicherheit ermittelt werden können wie bei den ersten. Wir haben uns daher in unseren Messungen auf die sich deutlich abgrenzenden Gipfel beschränkt und auf die Ausmessung der späteren Wellen, die ja auf den Kurven häufig noch ganz gut erkennbar sind, verzichtet, und konnten darum auch nicht alle Kurven, die wir besitzen, zur Ausmessung verwenden. Die Differenzen zweier aufeinander folgender Werte geben dann die Horizontalabstände der Gipfel an; wir bezeichnen sie der Kürze halber als Wellenlängen, bemerken aber ausdrücklich, daß damit durchaus nicht gesagt sein soll, diese Werte fielen zusammen mit den Wellenlängen von dem Schall wirklich zugrunde liegenden Schwingungen.

Die Resultate der Messungen sind in den Tabellen I, II u. III zusammengestellt. Tabelle I enthält nur Kurven, welche mit der ersten geringeren Geschwindigkeit der Trommel, nämlich mit einer Geschwindigkeit von 85 cm aufgenommen worden waren. Die beiden ersten Spalten betreffen ein und dieselbe Kurve, nämlich die oben abgebildete Kurve der Fig. 14. Die erste Spalte gibt die Werte, so wie sie an der ursprünglichen Kurve ausgemessen wurden, wieder; die zweite Spalte verzeichnet die Werte, welche an derselben Kurve nach Eliminierung der Eigenschwingungen sich ergeben.

Tabelle I.

Wellenlängen in $^1/_{100}$ cm	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
1.—2. Gipfel	37	37	39	45	45	49	45	44	39	44
2.—2. „	50	40	42	43	43	50	39	46	46	46
3.—4. „	33	35	39	41	42	41	47	42	42	38
4.—5. „	37	40	40	40	44	39	42	43	42	42
5.—6. „	35	35	36	45	41	51	40	42	44	46
6.—7. „	55	40	41	41	46	45	50	45	50	
7.—8. „	35	50	40	45	39	43	39		44	
8.—9. „	35	30	44	43	38	40	41		37	
9.—10. „				43	40	61?	43			
10.—11. „				38	44					
11.—12. „				47						
12.—13. „				41						
13.—14. „				40						
14.—15. „				41						
15.—16. „				40						
16.—17. „				45						
17.—18. „				35						

Es wurde zu diesem Zwecke die Wellenlänge der Membraneigenschwingung und ihre Amplitudengröße an den der Schallerscheinung vorausgehenden und an den ihr nachfolgenden Wellen (bei welchen infolge der starken Dämpfung der eigentlichen Schallerscheinung nichts mehr von den dieser angehörigen Schwingungen zu sehen

war) gemessen, hieraus die Dämpfung der Eigenschwingung berechnet. Aus diesen Daten ließen sich dann die für die Strecke der eigentlichen Schallerscheinung ergebenden jeweiligen Ordinaten berechnen. Die Korrektur der gemessenen betreffenden Ordinaten war dann durch Addition bzw. Subtraktion der berechneten hergestellt. Dadurch wurde die Schallkurve ohne Membraneigenschwingung erhalten; die dieser reduzierten Kurve angehörigen „Wellenlängen" sind die Werte der zweiten Spalte.

Es war dies zwar eine mühsame zeitraubende Arbeit, aber wir glaubten dieselbe nicht umgehen zu dürfen, sondern mindestens bei einer Kurve vornehmen zu müssen, da wir sonst uns kein Urteil darüber bilden konnten, in welcher Weise durch die Eigenschwingungen der Membran die Wellengipfel verschoben, bzw. die „Wellenlängen" verändert werden.

Die 5. Spalte enthält die Werte der Fig. 15, die vorletzte Spalte die Werte der Fig. 16, welche schon in der vorläufigen Mitteilung abgebildet war. Die übrigen stammen von nicht abgebildeten Kurven. Alle diese Kurven waren mit großer Membran (27 mm Durchmesser) aufgenommen worden.

Tabelle II.

Wellenlängen in $^1/_{100}$ cm	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
1.—2. Gipfel	22	22	34	25	23	26	18	25	22	20	16
2.—3. „	39	31	25	31	34	37	32	30	29	29	32
3.—4. „	23	31	27	26	26	27	30	30	27	26	33
4.—5. „	39	39	26	22	24	39	20	22	24	20	18
5.—6. „	25	31	30	27	24	30	21	25	21	31	22
6.—7. „	61	33	29	33	32		29	30	28	31	
7.—8. „	59	21			25			26	23	19	
8.—9. „	62	59			23			26	24	18	
9.—10. „	65	35			24			28			
10.—11. „	60							30			
11.—12. „	62							20			
12.—13. „								23			

In Tabelle II sind nur Kurven, welche mit der größeren Trommelgeschwindigkeit aufgenommen worden sind, enthalten. Von abgebildeten Kurven stammen die Werte der Kurven in Spalte 1, 2, 5, 8, 9 und zwar entspricht

die Kurve der Fig. 17 der Spalte 1
„ „ „ „ 18 „ „ 2
„ „ „ „ 19 „ „ 5
„ „ „ „ 20 „ „ 8
„ „ „ „ 21 „ „ 9.

Mit großer Membran aufgenommen sind die Kurven der Spalte 1, 2 und 6; alle übrigen sind mit der kleinen Membran aufgenommen worden.

In der Tabelle III endlich sind die Werte von drei Kurven wiedergegeben, welche schon beim bloßen Ansehen durch ihre Kompliziertheit auffallen. Die beiden letzten Spalten entsprechen den 2 letzten abgebildeten Kurven der Figg. 22 und 23. Die erste ist mit der geringeren, die beiden anderen sind mit der größeren Geschwindigkeit aufgenommen; für die ersten zwei war eine große, für die letzte eine kleine Membran verwendet worden.

Tabelle III.

Wellenlängen in $^1/_{100}$ cm	1.	2.	3.
1.—2. Gipfel	9	9	6
2.—3. „	17	24	14
3.—4. „	13	28	8
4.—5. „	24	26	22
5.—6. „	13?	28	18?
6.—7. „	23	32	9
7.—8. „	15	36	16
8.—9. „	21	37	7
9.—10. „	15	34?	22
10.—11. „	23	28?	20
11.—12. „	19	30?	26
12.—13. „	42		
13.—14. „	41		
14.—15. „	28		

Die Zusammenstellung in den drei Tabellen läßt nun ein allen gemessenen Kurven des nichttympanitischen Perkussionsschalles gemeinsames Merkmal erkennen, nämlich die großen Unterschiede in den einzelnen „Wellenlängen“ einer und derselben Kurve. Die Schwankungen der Werte sind recht beträchtliche und zwar sowohl bei den Kurven mit geringer Trommelgeschwindigkeit, wie bei denen mit großer; bei den mit kleiner Membran aufgenommenen nicht minder wie bei den mit großer Membran erhaltenen. Auch die 3 Kurven der Tabelle III, welche sonst ziemlich bedeutende Verschiedenheiten von den übrigen zeigen, weisen dieses gemeinsame Merkmal auf.

Die Verschiedenheiten, welche die einzelnen Kurven voneinander unterscheiden, sind nun hauptsächlich in der verschiedenen Trommelgeschwindigkeit begründet; in zweiter Linie zeigt sich auch ein Unterschied je nach der Größe der Membran. In den Kurven der größeren Geschwindigkeit (Tabelle II) finden wir meist

kleinere Werte als in denen mit geringerer Geschwindigkeit, während man natürlich das umgekehrte erwarten sollte. Die Erklärung für dieses Verhalten ist wohl einfach die, daß bei der größeren Geschwindigkeit manche Erhebungen erst deutlich als selbständige Gipfel sich aufzeichneten, welche bei der geringeren Geschwindigkeit von dem benachbarten nicht genügend sich abhoben, so daß sie als gleichbedeutend mit den übrigen auszumessen waren; daß dem so ist, dafür liefert besonders Kurve 1 der Tabelle II einen Beweis, hier sind diese geringen Wellenlängen nur im Anfang vorhanden, in den späteren Partien der Kurve fehlen sie, bzw. markieren sie sich nicht mehr deutlich. Infolgedessen sind dann auch die Wellenlängen von der 7. ab bedeutend größer, und zwar wie eine Rechnung zeigt, ganz entsprechend der größeren Geschwindigkeit. Auch bei der Kurve der 2. Spalte finden wir dieses Verhalten von der 8. Welle an deutlich. Der Einfluß der kleineren Membran ist ein ähnlicher wie der größeren Trommelgeschwindigkeit. Bei den Aufnahmen mit der kleinen Membran finden sich ebenfalls diese auf den Kurven mit der geringen Geschwindigkeit nicht deutlich genug sich abhebenden Wellen, nun deutlich ausgeprägt. Da ferner bei den Aufnahmen mit kleiner Membran stets die größere Geschwindigkeit zur Anwendung kam, so ist es nur natürlich, daß durch das gleichsinnige Zusammenwirken dieser beiden Faktoren die auf den früheren Kurven nicht so scharf sich ausprägenden Gipfel sich nunmehr als ganz selbständige den anderen völlig gleichwertige aufzeichnen.

Etwas anders verhält es sich mit den Kurven der Tabelle III. Hier finden wir vor allem ganz besonders niedrige Werte der Wellenlängen; die Kurven selbst zeigen auch ein wesentlich komplizierteres Aussehen als die übrigen. Der Grund dafür ist nun höchstwahrscheinlich in dem zufällig gerade bei dem betreffenden zur Aufnahme gelangenden Perkussionsschlag stärker hervortretenden Nebengeräusch des Hammers zu suchen. Die aufgenommenen Schläge aller drei Kurven sind durch Klopfen mit dem Hammer auf ein Plessimeter aus Elfenbein bzw. Hartkautschuk erzeugt worden. Dabei passiert es bekanntlich hin und wieder, daß der Metallteil des Hammers auf das Plessimeter auftrifft und dann ein klirrendes Geräusch erzeugt. Von der Kurve, welcher die Werte der Spalte 3 angehören, wissen wir bestimmt, daß das der Fall war, da uns schon bei der Aufnahme selbst das Geräusch des Hammers gestört hatte. Von den beiden anderen können wir es nicht mit aller Bestimmtheit behaupten, da wir uns nicht mehr mit aller Sicherheit

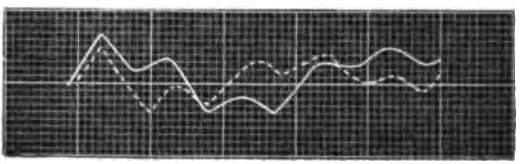
an den Gehörseindruck der Perkussionsschläge bei diesen Aufnahmen erinnern. Da aber die beiden Kurven dieselben charakteristischen kleinen Wellenlängen aufweisen und dabei ebenfalls mit Plessimeter und Hammer perkutiert worden war, so ist es doch sehr wahrscheinlich, daß die gleiche Ursache wie bei der Kurve der Spalte 3 vorliegt, eben das stärkere Hervortreten des Plessimeterhammernebengeräusches.

Sonst ist ein Unterschied von wesentlicher Bedeutung, ob auf ein Plessimeter oder auf den Finger perkutiert wurde, an den Kurven nicht zu bemerken. Von den ausgemessenen Kurven waren die den ersten 9 Spalten der Tabelle I zugehörigen, sowie die der Spalte 3, 4, 6, 7, 9, 10 der Tabelle II durch Perkussion mit dem Hammer auf den Finger, die übrigen durch Perkussion mit dem Hammer auf ein Plessimeter aus Elfenbein oder Ebonit gewonnen worden. Es wesentlicher Unterschied ist dabei, wie gesagt, nicht zu konstatieren; ja manche Kurven sehen einander zum Verwechseln ähnlich, obwohl die eine mit Perkussion auf das Plessimeter, die andere mit Perkussion auf den Finger aufgenommen wurde.

Das gemeinsame Merkmal der Kurven des nichttympanitischen Schalles, die beträchtlichen Schwankungen in den einzelnen Wellenlängen, wird nun nicht durch die Eigenschwingungen der Membran hervorgebracht, denn es findet sich auf den Kurven, welche gar keine oder nur sehr geringe Eigenschwingungen erkennen lassen ebenso ausgesprochen, wie auf den Kurven mit starken Eigenschwingungen. So fehlen auf den Kurven der Spalte 3—8 der Tabelle I die Eigenschwingungen fast völlig, ebenso ist auf der Kurve der Spalte 1 der Tabelle II, welche wir auch oben auf Fig. 17 abgebildet haben, fast keine Eigenschwingung der Membran zu sehen, die Schwankungen der Wellenlängenwerte sind aber deutlich zu erkennen. Ferner zeigt auch die Betrachtung der beiden ersten Spalten der Tabelle I, daß die Eigenschwingungen der Membran nicht Ursache dieser Schwankungen sein können, denn die reduzierte Kurve weist ebensolche Schwankungen auf, wie die ursprüngliche, wenn auch natürlich die einzelnen Gipfel beider Kurven einander nicht mehr völlig entsprechen. Es kann daher durch ein starkes Hervortreten der Eigenschwingungen wohl zu einer gewissen Verschiebung der Gipfel kommen, aber das beträchtliche Schwanken der einzelnen Wellenlängen ist davon unabhängig. Das zeigte uns auch eine Reduktion der Kurve der Fig. 20, die wir für die ersten 6 Gipfel vornahmen, deren Werte in Spalte 8 der Tabelle II enthalten sind, welche ebenfalls starke Eigenschwingungen der (bei

diesem Versuche gewählten) kleinen Membran aufweist. Da die reduzierten Werte sich ebenso verhalten, wie die der nichtreduzierten Kurve, haben wir sie nicht in die Tabelle eigens aufgenommen. Um aber eine Vorstellung von der Veränderung, welche die Kurve durch Eliminierung der Eigenschwingungen erfährt, zu geben, bilden wir die Kurve in 3,6facher Vergrößerung in Fig. 24 ab; die ausgezogene Linie ist die ursprüngliche Kurve, die gestrichelte die reduzierte.

Fig. 24.



Kurve der Fig. 20 vergrößert = ausgezogene Linie, nach Eliminierung der Eigenschwingungen = gestrichelte Linie.

Tabelle IV.

Wellenlängen in $^1/_{100}$ cm	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
1.—2. Gipfel	17	39	37!	38	26	26	31!	29	26	31
2.—3. „	25	40	31	37	27	26	28	25	27	30
3.—4. „	16	40	32	36	26	25	28	27	27	30
4.—5. „	26	40	33	35	26	25	26	25	27	32
5.—6. „	19	39	33	32?	26	25	26	25	26	32
6.—7. „	26	41	34				27	25	27	32
7.—8. „	18	40	33				27	26	28(27?)	31
8.—9. „	25		34				27	26	28(27?)	
9.—10. „	17		31				27	26	26	
10.—11. „	26		30				26	25		
11.—12. „	17							27		
12.—13. „	26									
13.—14. „	43!									

Es war nun natürlich von der größten Wichtigkeit, die gleiche Ausmessung auch bei den Kurven des tympanitischen Schalles vorzunehmen. Die hierauf bezüglichen Werte finden sich in der Tabelle IV zusammengestellt; die Ausmessung wurde ganz ebenso ausgeführt wie bei den Kurven des nichttympanitischen Schalles. Die abgebildeten Kurven sind die der Spalte 1, 3, 6, 8 und zwar entspricht

die Kurve der Figur 10 der Spalte 1 der Tabelle IV
„ „ „ „ 11 „ „ 3 „ „ „
„ „ „ „ 12 „ „ 6 „ „ „
„ „ „ „ 13 „ „ 8 „ „ „

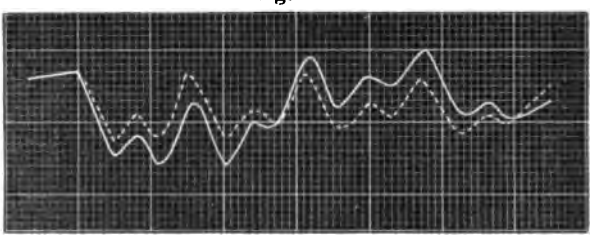
Die Kurven der Spalten 1, 2, 3, 4 und 10 waren mit großer Membran, die übrigen mit kleiner Membran aufgenommen worden. Bei den Aufnahmen der den Werten der Spalten 3, 5, 6, 8, 9, 10 zugrunde liegenden Kurven hatten wir ein Plessimeter benützt, bei den übrigen war auf den Finger perkutiert worden.

Die Tabelle IV läßt nun sofort erkennen, daß die großen Schwankungen der Wellenlängen bei dem tympanitischen Schall nicht vorhanden sind. Die sich vorfindenden Unterschiede sind sehr gering und in den Bereich der Fehlerquellen fallend. Wenn man damit die Tabellen I, II und III vergleicht, so ist der Unterschied in dem Verhalten des tympanitischen und nichttympanitischen Schalles ganz evident. Das charakteristische Merkmal des tympanitischen Schalles ist demnach die Regelmäßigkeit der Längen der in den Kurven sich ausprägenden einzelnen Wellen. Eine Ausnahme hiervon scheint allerdings die Kurve der Spalte 1 zu machen. Es ist dies die schon in der vorläufigen Mitteilung abgebildete (Fig. 10 dieser Arbeit). Aber diese Ausnahme ist nur eine scheinbare; schon bei näherer Betrachtung zeigt sich, daß die Werte der 1. Spalte genau zwischen den Mittelwerten 17 und 26 abwechseln. Die Betrachtung der Kurve zeigt auch, daß immer ein höherer Gipfel mit einem niedrigeren abwechselt. Noch deutlicher kommt das zum Ausdruck auf der reduzierten Kurve; wir haben zu diesem Zwecke ebenso wie es oben für die Kurven der Fig. 14 u. 20 des nichttympanitischen Schalles angegeben wurde, die Eigenschwingung durch Ausmessung und Berechnung eliminiert. Das Resultat dieser Arbeit, die wir auf die Anfangsstrecke der 3,5fach vergrößerten Kurve bis zum 8. Gipfel ausdehnten, für welche 66 Ordinaten ausgemessen wurden, ist die gestrichelte Kurve auf Fig. 25; die ausgezogene Linie ist die ursprüngliche Kurve, beide in der zur Ausmessung angewendeten 3,5fachen Vergrößerung. Die so erhaltene reduzierte Kurve zeigt nun vollkommene Ähnlichkeit mit einer Kurve, die sich durch Addition zweier einfacher sinusförmiger Schwingungen gleicher Amplitudengröße ergibt, wobei die kürzere der beiden Schwingungen genau die halbe Wellenlänge der anderen besitzt und in ihrer Phase hinter dieser um eine Viertelschwingung zurück ist, mit anderen Worten sie ähnelt vollkommen einer Kurve, welche einem aus einem Grundton und dem ersten Oberton bestehenden Klang[1]) zukommt. Die in diesem Falle erzeugte Schallerscheinung stand also nach dem Kurvenbilde einem

1) Die Phasenverschiebung um 90° ist bekanntlich für den Gehörseindruck eines Klanges belanglos.

musikalischen Charakter besitzenden Klang sehr nahe; ein Ergebnis, das in bester Übereinstimmung mit sonstigen Erfahrungen über den tympanitischen Schall steht. Bekanntlich zeigt ja derselbe hier und da deutlich musikalischen Charakter. In der Mehrzahl der Fälle ist jedoch der musikalische Charakter des tympanitischen Schalles, welcher durch Perkussion des Abdomens gewonnen wird, nicht deutlich ausgesprochen. Auch zu dieser Tatsache stimmen die Messungsergebnisse unserer Kurven recht gut.

Fig. 25.



Kurve der Figur 10. 3,5fach vergrößert = ausgezogene Linie nach Eliminierung der Eigenschwingungen = gestrichelte Linie.

Alle gemessenen Kurven mit Ausnahme der ersten, eben besprochenen, zeigen, wie schon erwähnt, eine sehr große Gleichmäßigkeit der Werte; die Betrachtung der Kurven läßt die Einfachheit der Schwingungsfigur deutlich erkennen. Die Deutung dieses Verhaltens kann nach unserer Ansicht nur die sein, daß es sich bei dem tympanitischen Schall des Abdomens in der Regel um einfache Schwingungen handelt, welche den rein sinusförmigen einfacher Töne im physikalischen Sinne sehr nahe stehen, bei welchen andere Bestandteile, harmonische wie unharmonische, vollständig zurücktreten. Da somit auch harmonische Obertöne im tympanitischen Schall des Abdomens in der Mehrzahl der Fälle kaum ausgesprochen sind, ist auch der musikalische Charakter desselben nicht deutlich.

Dagegen, daß im tympanitischen Schall außer sehr einfachen Schwingungen so gut wie keine anderen Bestandteile vertreten sind, spricht auch nicht der Umstand, daß bei einigen unserer Kurven, nämlich bei den der Spalte 3, 7 und 8 zugehörigen, der 1. Wert außerhalb der Reihe ist. Wenn man sich daran erinnert, daß die Schallerscheinung durch Perkussion hervorgerufen wird, so kann man sich nicht wundern, daß die Unregelmäßigkeiten der perkutorischen Erschütterung sich noch am Anfang der Kurve durch Werte, welche von dem sonstigen Mittelwerte der Wellenlänge stärker abweichen, bemerkbar machen.

Wir glauben also als charakteristisches Merkmal

des tympanitischen Schalles seine einfache Zusammensetzung ansprechen zu dürfen. Der tympanitische Schall des Abdomens besteht somit aus einem Grundton, einem nahezu physikalisch einfachen Ton, zu welchem manchmal, aber nicht in der Mehrzahl der Fälle noch harmonische Beimengungen (Obertöne) hinzutreten.

Daß unharmonische, dem Grundton nahestehende Bestandteile fehlen, wird durch die Einfachheit der Schwingungsfigur und die Konstanz der Werte bewiesen. Ein derartiger unharmonischer Bestandteil würde, wie bei Besprechung des nichttympanitischen Schalles näher ausgeführt wird, eine sehr komplizierte Schwingungsfigur mit verschieden weit voneinander abstehenden Wellengipfeln bedingen. Auch unharmonische sehr hohe Obertöne sind im tympanitischen Schalle nicht vorhanden. Es ist allerdings zweifelhaft, ob sie in der Kurve deutlich zu erkennen wären, da ihre Amplituden zu gering sein könnten, um von unserer Membran noch registriert zu werden, aber das Ohr würde sie deutlich vernehmen, das ja gerade für hohe Töne ungemein empfindlich ist. Sie würden metallischen Charakter der Schallerscheinung bedingen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: der tympanitische Schall besteht aus einem einfachen Ton, welchem harmonische Obertöne beigemengt sein können, bei welchem aber unharmonische Bestandteile fehlen.

Wenn wir dagegen versuchen, auf Grund unserer Versuchsergebnisse den nichttympanitischen Schall in ähnlicher Weise unter die bekannten akustischen Phänomene zu rubrizieren, so ist es gerade das von uns bei allen Aufnahmen gefundene gemeinsame Merkmal der beträchtlichen Schwankungen der Wellenlängen, dessen Deutung nicht so einfach zu geben ist.

Dieses Verhalten kann vor allem dadurch zustande kommen, daß der nichttympanitische Schall aus zahlreichen Bestandteilen sich zusammensetzt. Wie schon erwähnt ist die Schwingungsfigur, die Kurve einer Schallerscheinung im allgemeinen, um so komplizierter, je mehr Bestandteile sie zusammensetzen. Sind nur zu einem Grundton harmonische, während der ganzen Schallerscheinung mitwirkende Bestandteile (Obertöne) vorhanden, so müssen sich einzelne Perioden entsprechend je einer Schwingung des Grundtones abgrenzen lassen, da ja die Schwingungszahlen der übrigen Bestandteile ganze Vielfache der Schwingungszahl des Grundtones sind, also nach Ablauf je einer Schwingung des Grundtones dieselben Phasenverhältnisse der einzelnen Teile wiederkehren. Voraussetzung dabei ist allerdings außerdem, daß die Dämpfung der einzelnen Bestandteile gleich groß ist,

oder wenigstens nicht große Verschiedenheiten aufweist. Wenn wir daraufhin unsere Kurven durchsehen, so können wir nirgends deutlich einander ähnliche Perioden abgrenzen; dementsprechend zeigen auch die Messungswerte keinen periodischen Wechsel. Dies spricht also dafür, daß beim nichttympanitischen Schall die oben aufgestellte Forderung, daß nur zu einem Grundton harmonische, während der ganzen Schallerscheinung mitwirkende Obertöne mit gleichgroßer oder nahezu gleichgroßer Dämpfung vorhanden sind, nicht erfüllt ist. Es ist nun nach dem Gehörseindruck auch nicht wahrscheinlich, daß nur harmonische Bestandteile mit sehr verschieden großer Dämpfung vorhanden sind, da sonst die weniger stark gedämpften Anteile gegen Ende der Schallerscheinung deutlich hervortreten würden. Man würde dann wohl gerade gegen Ende des Schalles ein Urteil über die Höhe abgeben können; die Schwingungsfigur würde wenigstens auf den Kurven, welche die Schallerscheinung ziemlich lange verfolgen lassen, gegen Ende zu immer einfacher werden, die Regellosigkeit der gemessenen Werte gegen Ende zu abnehmen. Davon ist aber auch nichts an den Kurven wahrzunehmen. Auch die Eliminierung der Membraneigenschwingungen führt nicht zu diesem Ergebnis, wie die Werte der Spalte 2 der Tabelle I beweisen, deren Verschiedenheit gerade gegen Ende zu deutlicher wird.

Anders dagegen verhält es sich, wenn die Bestandteile eines Schalles unharmonisch unter einander sind, wenn die Schwingungszahlen der einzelnen Bestandteile nicht ganze Vielfache jener eines einzigen Tones, des Grundtones darstellen. Sind nur die Bestandteile mit hohen Schwingungszahlen unharmonisch, hat also der Grundton sehr hohe unharmonische Obertöne, während die tieferen Obertöne harmonisch zum Grundton sind oder ganz fehlen, so hat die daraus sich zusammensetzende Schallerscheinung bekanntlich den Charakter des Metallklanges. Daß dies beim nichttympanitischen Schall nicht der Fall ist, darüber belehrt uns der Gehörseindruck, der ja gerade beim Metallklang ein überaus charkteristischer, leicht von anderen zu unterscheidender ist.

Sehr wohl dagegen könnte die Zusammensetzung einiger in ihren Schwingungszahlen einander ziemlich nahestehender Töne von mäßiger Höhe den Charakter des nichttympanitischen Schalles erklären. Sind die Schwingungszahlen nicht in einem so einfachen Verhältnis, wie bei den oben angenommenen Fällen, so sind die Phasen, mit welchen die einzelnen Bestandteile zusammentreffen, fortwährend andere; eine Wiederkehr derselben Phasenverhältnisse tritt erst nach langer Zeit ein, nach einer Zeit, welche ein ganzes

Vielfaches der Schwingungsdauern von sämtlichen in dem Schall vorhandenen Bestandteilen darstellt. Da aber die ganze Schallerscheinung des nichttympanitischen Schalles nur sehr kurze Zeit dauert, so ist es sehr wohl möglich, ja sogar sehr wahrscheinlich, daß während der ganzen Schallerscheinung die Phasenverhältnisse sich nicht wiederholen. Es kann dann natürlich auch nicht zu einer Abgrenzung von einander ähnlichen Perioden in der Schwingungsfigur, auf der Kurve kommen, und die einzelnen Maxima und Minima müssen in anscheinend regellos verschiedenen Abständen aufeinander folgen, es müssen also die Werte, welche wir als Wellenlängen bezeichnet haben, Verschiedenheiten zeigen, deren Gesetzmäßigkeit gar nicht, oder nur mit großer Mühe herausgefunden werden kann. Es sei hier daran erinnert, daß diese als Wellenlängen bezeichneten Werte nicht mit den eigentlichen Wellenlängen der den Schall zusammensetzenden einfachen Schwingungen verwechselt werden dürfen.

Es können jedoch unharmonische Bestandteile auch noch in etwas anderer Weise die Unregelmäßigkeit der gemessenen Werte bedingen. Wenn man annimmt, daß nicht sämtliche Bestandteile des Schalles während der ganzen Dauer desselben mitwirken, daß also einige Schwingungen nur während eines Teils der ganzen Schallerscheinung vorhanden sind, und daß die Schwingungszahlen derselben nicht ganze Vielfache der übrigen sonst harmonischen Bestandteile sind, so wird ebenfalls eine sehr komplizierte Kurve resultieren, deren Maxima und Minima verschiedene Abstände zeigen werden. Wenn sich dieses Verhalten periodisch wiederholte, würden die Kurven den von Hermann bei vielen Vokalaufnahmen gefundenen sich nähern, die Perioden würden dann wohl erkannt werden können. Da jedoch der nichttympanitische Schall nur sehr kurze Zeit dauert, so wäre es sehr wohl möglich, daß nur einmal diese nur einen Teil der ganzen Zeit betragende Überlagerung nicht harmonischer Schwingungen stattfindet; das Kurvenbild würde dann natürlich keine Perioden erkennen lassen.

Endlich könnte die Verschiedenheit der gemessenen Werte auch darauf beruhen, daß der Schallerscheinung zwar nur eine Art von Schwingungen oder nur einige wenige, möglicherweise auch harmonische Bestandteile zugrunde liegen, daß aber in diesen Schwingungen selbst Phasenveränderungen vorkommen, also Diskontinuitäten der Bewegung auftreten. Diese müssen natürlich dann einen verschiedenen Abstand der Gipfel bedingen und der Kurve ein unregelmäßiges, kompliziertes Aussehen verleihen; die Diskonti-

nuitäten der Bewegung würden allerdings an der Kurve nicht unmittelbar sichtbar werden, da die Bewegung der aufzeichnenden Membran wahrscheinlich keine Unstetigkeiten außer etwa am Anfang aufweist.

Welche von den genannten Möglichkeiten vorliegt, wagen wir vorläufig nicht zu entscheiden. Am einfachsten würde wohl die letzte der angeführten Annahmen sein, da dabei nicht ein System von mehreren Teilschwingungen nötig wäre, sondern schon eine einzige Art von Schwingungen mit mehrmaligen Phasenveränderungen zur Erklärung der Schwankungen in den gemessenen Werten genügen würde. Daß dabei dann daneben noch unter Umständen ein anderer, oder einige andere Schwingungsbestandteile vorhanden sind, würde die genannte Eigentümlichkeit des Schalles nicht aufheben.

Inwiefern dadurch der Gehörseindruck des nichttympanitischen Schalles bedingt wird, ist vorläufig nicht zu sagen. Soviel wir wissen, sind bisher noch so gut wie keine Versuche einer Zusammensetzung verschiedener unharmonischer Töne von so starker Dämpfung wie sie beim nichttympanitischen Schall angenommen werden muß, gemacht worden; ebenso sind uns keine Versuche bekannt, welche mehrmalige Phasenveränderungen einer einzigen Art von Schwingungen ebenfalls mit starker Dämpfung betreffen. Von Hermann, Exner und Pollak, K. S. Schäfer und O. Abraham, V. Hensen[1]) sind zwar Versuche mit Phasenwechsel angestellt worden. Da aber die dabei entstehenden Schallerscheinungen lange Zeit hindurch zur Beobachtung kamen, so ist es wohl nicht ohne weiteres angängig, die Resultate derselben auf nur sehr kurze Zeit dauernde, also sehr stark gedämpfte Schwingungen zu übertragen, wie sie beim nichttympanitischen Schall in Betracht kommen.

Die weitere Frage, ob dieses Merkmal des nichttympanitischen Schalles, die anscheinend regellosen Schwankungen der Gipfelabstände nicht auch bei anderen Schallerscheinungen zu finden ist, können wir nur dahin beantworten, daß jedenfalls der tympanitische Schall diese Eigentümlichkeit nicht zeigt; wo beim tympanitischen Schall ungleiche Gipfelabstände in den Kurven sich finden, lassen sich dieselben durch gleichzeitig vorhandene harmonische Obertöne erklären. Für den absolut leeren Schall können wir da-

1) L. Hermann, Beiträge zur Lehre von der Klangwahrnehmung. Pflüger's Archiv 56 p. 467. — K. S. Schäfer u. Abraham, Studien über Unterbrechungstöne. Pflüger's Archiv 83 p. 204 u. 85 p. 536. — Exner u. Pollack, Zeitschr. f. Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane 32 p. 305. — Hensen, Ber. d. preuß. Akad. der Wiss. in Berlin 1902 II. Bd. p. 904.

gegen derartiges nicht behaupten. Dabei können wohl auch Schwankungen in den gemessenen Werten sich finden; er ist vielleicht in eine Klasse mit dem Lungenschall zu setzen, und kann als nichttympanitisch insofern bezeichnet werden, als damit nur seine Verschiedenheit vom tympanitischen Schall zum Ausdruck gebracht werden soll. Von dem eigentlichen nichttympanitischen Schall, wie er der normalen Lunge zukommt, ist er ebenso wie vom tympanitischen durch das Fehlen von Schwingungen, welche einem tieferen Tonbereich angehören, hinlänglich unterschieden. Welcher Schallqualität er sich nähern würde, wenn die Schwingungszahl der ihm zugrunde liegenden Schwingungen auf die Hälfte oder noch weniger reduziert würden, seine Komponenten also um eine oder mehrere Oktaven nach abwärts verlegt würden, dem tympanitischen Schall oder dem nichttympanitischen Lungenschall, ist nicht zu entscheiden.

Von Interesse ist noch die Beantwortung der Frage, in welchen Tonbereich die dem tympanitischen und nichttympanitischen Schalle zugrunde liegenden Schwingungen bei unseren Versuchen fielen. Für den tympanitischen Schall vermögen wir ziemlich exakte Angaben aus unseren Versuchen abzuleiten, für den nichttympanitischen Schall dagegen müssen wir uns mit Hinsicht auf die vorausgehenden Erörterungen begnügen, obere und untere Werte anzugeben.

Tabelle V enthält die aus den gemessenen Werten sich berechnenden Schwingungszahlen für die Kurven des tympanitischen und nichttympanitischen Schalles. Beim nichttympanitischen Schall der Kurven der Tabelle I wurde die größte der gemessenen „Wellenlängen" der Berechnung des unteren, die kleinste jener des oberen Wertes zugrunde gelegt. Da auf den meisten Kurven der Tabelle II wie oben erwähnt, infolge der größeren Geschwindigkeit und der Verwendung der kleineren Membranen Gipfel ausgeprägt sind, welche auf den Kurven der Tabelle I sich nicht deutlich von den benachbarten abheben, so durften natürlich die Werte der Tabelle II nicht unmittelbar mit denen der Tabelle I verglichen werden. Es entspricht vielmehr die Summe zweier aufeinanderfolgender „Wellenlängen" der Tabelle II einer „Wellenlänge" der Tabelle I. Dementsprechend ist zum Zweck der Vergleichung auch die Summe zweier aufeinanderfolgender Wellenlängen der Berechnung der Schwingungszahlen zugrunde gelegt worden; die aus den einzelnen „Wellenlängen" sich ergebenden Schwingungszahlen sind in der letzten Spalte als „Teiltöne" berechnet.

Die Schwingungszahlen der hauptsächlichen Töne des tympa-

Tabelle V.

Tympanitischer Schall	Schwingungszahl, Tonhöhe	Nichttympanitischer Schall (Tabelle I)	Schwingungszahlen, Tonhöhen		Nichttympanitischer Schall (Tabelle II)	Schwingungszahlen, Tonhöhen		Teiltöne, Schwingungszahlen und Tonhöhen	
			Unterer Wert	Oberer Wert		Unterer Wert	Oberer Wert	Unterer Wert	Oberer Wert
Kurve 1, Grundton	198 $g^0 - gis^0$	Kurve 1	170 $e^0 - f^0$	243 h^0	Kurve 1	180 $f^0 - fis^0$	198,5 $g^0 - gis^0$	297 $d^1 - dis^1$	532 $c^2 - cis^2$
„ 1, Oberton	396 $g^1 - gis^1$	„ 2	193 g^0	236 $ais^0 - h^0$	„ 2	167 $e^0 - f^0$	221 $a^0 - ais^0$	355 $f^1 - fis^1$	557 $cis^2 - d^2$
„ 2	212,5 $gis^0 - a^0$	„ 3	187 $fis^0 - g^0$	243 h^0	„ 3	198 $g^0 - gis^0$	225 $a^0 - ais^0$	344 f^1	468 $ais^1 - h^1$
„ 3	366 fis^1	„ 4	181 fis^0	223 $a^0 - ais^0$	„ 4	196 $g^0 - gis^0$	244 h^0	355 $f^1 - fis^1$	532 $c^2 - cis^2$
„ 4	321 $dis^1 - e^1$	„ 5	170 $e^0 - f^0$	218 a^0	„ 5	204 gis^0	244 h^0	366 fis^1	504 $h^1 - c^2$
„ 5	447 $a^1 - ais^1$	„ 6	170 $e^0 - f^0$	218 a^0	„ 6	170 $e^0 - f^0$	186 $fis^0 - g^0$	316 $dis^1 - e^1$	450 $a^1 - ais^1$
„ 6	457 ais^1	„ 7	181 fis^0	203 gis^0	„ 7	189 $fis^0 - g^0$	286 $cis^1 - d^1$	391 $g^1 - gis^1$	650 e^2
„ 7	433,5 a^1	„ 8	170 $e^0 - f^0$	230 ais^0	„ 8	195 g^0	272 cis^1	391 $g^1 - gis^1$	582 $d^2 - dis^2$
„ 8	447 $a^1 - ais^1$	„ 9	181 fis^0	223 $a^0 - ais^0$	„ 9	200 $g^0 - gis^0$	260 c^1	404 $g^1 - gis^1$	557 $cis^2 - d^2$
„ 9	433,5 a^1				„ 10	189 $fis^0 - g^0$	316 $dis^1 - e^1$	371 $fis^1 - g^1$	650 e^2
„ 10	378 $fis^1 - g^1$				„ 11	180 $f^0 - fis^0$	292 dis^1	255 $f^1 - fis^1$	748 $fis^2 - g^2$

nitischen Schalles gehören mit Ausnahme der beiden ersten alle einem Tonbereich an, der bei 321 v. d. also einem Tone zwischen dis^1 und e^1 beginnt und bis 457 v. d., also bis ais^1 reicht; in diesen Tonbereich fällt auch der in der ersten Kurve deutlich ausgeprägte erste Oberton; der charakteristische Ton der Kurve 2 dagegen entspricht ungefähr dem Grundton der Kurve 1, liegt also ungefähr eine Oktave tiefer als die Töne der übrigen Kurven. Bei der Aufnahme der Kurven 1 und 2 finden wir beide Male tieftympanitischen Bauchschall notiert. Der tympanitische Schall, der auf Kurve 1 zur Aufzeichnung gelangt ist, vereinigt in sich den Charakter des tympanitischen Schalles von Kurve 2 und jenes der übrigen Kurven. Der Grundton der Kurve 1 steht dem charakteristischen Ton der Kurve 2, sein Oberton dem charakteristischen Ton der übrigen Kurven nahe.

Die Schwingungszahlen für den nichttympanitischen Schall sollen, wie schon erwähnt, nur eine Vorstellung davon geben, was für Töne bei jeder Kurve zunächst in Betracht kommen. Es soll damit durchaus nicht behauptet werden, daß die angegebenen Töne alle wirklich in dem betreffenden Schall enthalten waren, denn dazu wäre eine weitergehende Analyse der Kurven notwendig, zu welcher wir aber nach den obigen Ausführungen vorläufig noch nicht imstande sind. Die von uns als „Wellenlängen" bezeichneten Horizontalabstände der Gipfel müssen ja, wie schon oben bemerkt, durchaus nicht identisch mit den Wellenlängen der wirklich vorhandenen Töne sein. Es ist daher sehr wohl möglich, daß auch andere Töne eine sehr wichtige Rolle bei der Zusammensetzung des nichttympanitischen Schalles spielen. Wir wollen deshalb die in der Tabelle V angegebenen Töne des nichttympanitischen Schalles nur als untere und obere Werte betrachtet wissen, welche bei einer Auswertung der Kurven zunächst in Betracht kommen. So ist es auch nicht zu verwundern, daß die als untere Werte bezeichneten mit jenen von Selling[1]) mittels Resonatoren gefundenen nicht übereinstimmen. Denn gerade die Wellenlängen der tiefsten Töne lassen sich nicht ohne weiteres aus den Kurven entnehmen, wenn die ihnen entsprechenden Gipfel sich nicht von den übrigen wesentlich unterscheiden, mit anderen Worten, wenn ihre Intensität nicht eine sehr beträchtliche ist. Es sollen daher, um es nochmals zu wiederholen, unsere Werte nicht die Grenzen der bei dem betreffenden nichttympanitischen Schall überhaupt in Betracht kommenden Töne bezeichnen.

1) Selling, Untersuchungen des Perkussionsschalles. D. Archiv f. klin. Med. 90 p. 163.

Jedenfalls illustrieren die großen Schwankungen in den so gefundenen Schwingungszahlen die Tatsache recht gut, daß es beim nichttympanitischen Schall nicht recht möglich ist, eine bestimmte Tonhöhe anzugeben, wenn man auch den Eindruck hat, daß es sich um einen ziemlich tiefen Tonbereich handeln muß, welchem wesentliche Schwingungen des nichttympanitischen Schalles angehören. Wie stark die von uns in der Tabelle V als Teiltöne bezeichneten Schwingungen zu dem Gesamteindruck des nichttympanitischen Schalles beitragen, darüber läßt sich gar nichts weiteres aussagen. Es sind ziemlich hohe Töne darunter. Dafür, daß sie nicht nur den Eigentönen des Plessimeters zugehören, spricht, wie schon erwähnt, der Umstand, daß sie auch bei Kurven gefunden wurden, bei deren Aufnahme kein Plessimeter benützt, sondern auf den Finger perkutiert wurde, wie bei den Kurven 3, 4, 6, 7, 10, 11 der Tabelle II. Von hohen Eigentönen des Plessimeters würde vielleicht die Ausrechnung der Schwingungszahlen der Kurven der Tabelle III eine Vorstellung geben. Wir haben dieselbe jedoch unterlassen, da wir glauben, daß auch den Kurven der Tabelle III noch nicht die höchsten Eigentöne des Plessimeters entnommen werden können, weshalb die Berechnung nur einiger Eigentöne des Plessimeters wenig Zweck hat.

Auf die sonstigen Eigenschaften des nichttympanitischen Schalles, wie seine Lautheit usw. einzugehen, ist überflüssig. Es würden hierbei keine neuen Ergebnisse gewonnen werden.

Von den in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten über den Perkussionsschall sind hauptsächlich die von Selling[1]) und und die von Geigel[2]) zu nennen. Selling hat ebenfalls Aufnahmen von dem tympanitischen und nichttympanitischen Perkussionsschall gemacht und zwar mit zwei anderen Methoden, nämlich mit Hilfe des Saitengalvanometers und mit dem Edison'schen Phonographen. Er hat ebenfalls für die beiden Schallarten verschiedene Bilder erhalten. Da jedoch auf die in den Kurven zutage tretenden Verschiedenheiten nicht näher eingegangen wird, sondern nur gesagt wird, der Unterschied beruhe auf verschiedenem Verhalten der Obertöne, so ist eine Vergleichung mit unseren Versuchsergebnissen leider nicht möglich.

Von Geigel (l. c.) wird der Unterschied zwischen dem nicht-

1) Selling, a. a. O.

2) R. Geigel, Der tympanitische u. der nichttympanitische Schall. Deutsch. Archiv 90 p. 599 ff.

tympanitischen Perkussionsschall und dem tympanitischen auf Grund theoretischer Erwägungen darauf zurückgeführt, daß bei ersterem diskontinuierlichere Schwingungen vorhanden sind. Infolgedessen würden die Obertöne stärker als der Grundton hervortreten. Der experimentelle Nachweis, daß nur ein stärkeres Hervortreten von Obertönen gegenüber dem Grundton die Verschiedenheit des nichttympanitischen Schalles vom tympanitischen bedingt, steht jedoch noch aus. Es läßt sich ja allerdings eine derartige Annahme rein theoretisch wohl aufstellen, aber daß die tatsächlichen Verhältnisse nur damit erklärt werden könnten, ist doch bei der Mannigfaltigkeit der Erscheinungen und der Kompliziertheit der physikalischen Möglichkeiten zum mindesten zweifelhaft. Wir halten eben mit Rücksicht hierauf eine so ganz in die Einzelheiten gehende Theorie des Wesens des nichttympanitischen Schalles für verfrüht und glauben, daß erst auf Grund weiterer experimenteller Forschungen die Theorie zu geben ist. Nur einen Punkt wollen wir noch mit ein paar Worten streifen, nämlich die Frage, ob dem nichttympanitischen Schall regelmäßige oder unregelmäßige Schwingungen zugrunde liegen. Geigel bemerkt hier sehr richtig, daß von mehrmaligen (aperiodischen) Erschütterungen wie bei typischen Geräuschen, z. B. dem Rasseln eines Wagens, dem Brausen von Wasser, beim Perkussionsschall keinesfalls die Rede sein kann, weil die Erschütterung überhaupt nur einmal erfolgt; diese Art der Unregelmäßigkeit, die bei so vielen Geräuschen ein wesentliches, wenn nicht das wesentlichste Charakteristikum bildet, kommt also beim nichttympanitischen Perkussionsschall überhaupt nicht in Betracht. Die andere Art der Unregelmäßigkeit beruht, wie Geigel ebenfalls hervorhebt, nur darauf, daß die Zusammensetzung aus regelmäßigen Schwingungen nicht ohne weiteres beim Anblick der Kurven zu sehen ist, sondern erst durch eine mathematische Analyse, durch diese aber bei jeder periodischen Schwingung festgestellt werden kann. Leider sind die Abbildungen, die Geigel hierzu gibt, nicht glücklich gewählt, denn die drei verschiedenen Schwingungen, aus deren Zusammensetzung die „unregelmäßige" Schwingung der Fig. 4 hervorgeht, sind nicht, wie angegeben, einfache, pendelartige, sinusförmige, sondern stellen, da ihre Figur aus Halbkreisen besteht, selbst schon recht komplizierte Schwingungen dar.

Diese „unregelmäßigen" Schwingungen werden darum besser nicht als unregelmäßige, sondern als komplizierte bezeichnet. Darüber sind wir mit Geigel einer Ansicht, daß die Schwingungen des nichttympanitischen Schalles zu den komplizierten gehören. Für

den tympanitischen Schall jedoch glauben wir auf Grund unserer Versuche einfache Schwingungsform behaupten zu dürfen, welche ihn reinen Tönen bzw. Klängen nahestehend erscheinen lassen.

Die Ergebnisse unserer graphischen Darstellungen des Perkussionsschalles in engere Beziehung zu setzen zu unserer Annahme über die Entstehung des tympanitischen und nichttympanitischen Schalles, welche wir in einer früheren Arbeit[1]) aus mannigfachen Versuchen abgeleitet haben, ist leider noch nicht möglich, da hierzu eine ganz in die Einzelheiten gehende Theorie des Wesens des nichttympanitischen Schalles notwendig wäre. Wir halten, wie schon gesagt, ein derartiges Unternehmen für verfrüht und glauben, daß es dazu erst noch weiterer experimenteller Forschungen bedarf.

Unsere Versuchsergebnisse sind kurz zusammengefaßt folgende:

Der tympanitische Schall ist charakterisiert durch die Einfachheit seiner Schwingungsform. Der tympanitische Schall des Abdomens besteht der Hauptsache nach nur aus einer Art von Schwingungen, einem Grundton, der einem einfachen Ton in physikalischem Sinne sehr nahe steht. Beimengungen sind nur in Form von harmonischen Obertönen manchmal nachzuweisen. Dieser Nachweis ist bisher nur bis zum 1. Oberton möglich gewesen.

Der nichttympanitische Schall dagegen zeigt als charakteristisches Merkmal eine komplizierte Schwingungsform mit sehr ungleichmäßigem Abstand der Maxima und Minima seiner Kurve.

Wir behaupten nicht, daß hiermit schon die ganze Charakteristik des nichttympanitischen Schalles erschöpft ist, sondern halten es sehr wohl für möglich, daß mit verbesserter Apparatur und mit Anwendung neuer, anderer Methoden noch manches Neue zur Charakterisierung der in Rede stehenden Schallerscheinung beigetragen werden kann. Wenn wir auch auf Grund unserer Versuche noch nicht eine so weitgehende Einsicht in das Wesen des nichttympanitischen Schalles gewonnen haben, wie beim tympanitischen Perkussionsschall, so glauben wir doch ein charakteristisches Merkmal gefunden zu haben, das eine nähere Umgrenzung der in Betracht kommenden physikalischen Möglichkeiten gestattet.

1) May u. Lindemann, Über die Entstehung des tympanitischen und nichttympanitischen Perkussionsschalles. Deutsches Archiv f. klin. Med. 68. Bd. p. 115.

XXX.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Bonn.
(Direktor: Geheimrat Schultze.)

Untersuchungen über die fermentative Kraft von Polypensekret bei einem Falle von ausgedehnter Polyposis coli et recti nebst Beobachtungen über die Wirkung des Purgens.

Von

Privatdozent **Dr. Esser,**
Assistenzarzt an der Klinik.

Zu den Untersuchungen, über die ich im folgenden berichte, bot mir ein der hiesigen Klinik überwiesener Fall von ausgedehnter Dickdarmpolyposis Gelegenheit. Beginnen will ich mit einer kurzen, schon durch die Seltenheit eines solchen Falles gerechtfertigten Wiedergabe der Krankengeschichte.

Der 29jährige Kranke, seines Zeichens Fabrikarbeiter, gab bei seiner Aufnahme in die Klinik an, daß seine Mutter an einem Lungenleiden, sein Vater in hohem und seine beiden Geschwister in jugendlichem Alter an ihm unbekannten Krankheiten gestorben seien. Bis zum Beginn seines jetzigen Leidens, vor etwa 10 Jahren, sei er selbst nie ernstlich krank gewesen. Damals hätten sich zuerst Durchfälle bei ihm eingestellt und bald habe er bemerkt, daß den 2 bis 3 mal täglich erfolgenden Stuhlentleerungen oft helles und dunkles Blut beigemischt war. Nur zeitweise von geringen, namentlich linkerseits auftretenden Leibschmerzen geplagt, sei er bei gutem Appetit und reichlicher Nahrungsaufnahme allmählich immer schwächer geworden, so daß er seine Arbeit nur mit oft wochenlanger Unterbrechung mühsam habe fortsetzen können. Ein Arzt habe als Ursache der andauernd häufigen und diarrhoischen Stuhlentleerungen mit Blutbeimengungen Mastdarmpolypen festgestellt und ihm schließlich zu einer Operation geraten, nachdem durch lange Zeit hindurch verordnete innere Medikamente keine Besserung seines Zustandes herbeigeführt worden sei. Vor etwa 5 Jahren seien ihm denn auch in einem Krankenhause Polypen aus der untersten Darmpartie entfernt worden, worauf die blutigen Durchfälle für etwa $^1/_2$ Jahr aufgehört hätten. Dann seien aber die alten Beschwerden von neuem aufgetreten. Trotz zu

nehmender Schwäche und Mattigkeit habe er jetzt noch 4 Jahre lang, wenn auch mit Unterbrechungen, weiter gearbeitet und sich erst nach einem weiteren halben Jahre in ein Krankenhaus aufnehmen lassen, in dem er mit Darmspülungen behandelt worden sei.

Als keine Besserung eintrat, kam er um die Gewährung der Invalidenrente ein und wurde daraufhin der hiesigen Klinik zur Untersuchung und Behandlung überwiesen.

Aus dem Aufnahmebefund und von dem späteren Krankheitsverlauf seien nur die wichtigsten Daten hervorgehoben:

Es handelt sich um einen mittelgroßen Mann mit starkem Knochenbau, leidlich kräftiger Muskulatur und ziemlich gut entwickeltem Fettpolster. Die Farbe des Gesichtes, der Körperhaut und der sichtbaren Schleimhäute ist sehr blaß. Fieber besteht nicht.

An Herz und Lungen läßt sich nichts Krankhaftes nachweisen.

Der Unterleib ist gleichmäßig meteoristisch aufgetrieben. Bei der Palpation, die sonst wie die Perkussion nichts Abnormes ergibt, sollen linkerseits, etwa im Verlauf des Colon descendens stärkere Schmerzen auftreten. Leber und Milz speziell sind perkussorisch normal begrenzt und nicht palpabel. Im Urin findet sich weder Eiweiß noch Zucker.

Im Rektum fühlt man, so hoch man hinaufkommen kann, massenhaft weiche, erbsen- bis haselnußgroße Tumoren, die sich bei rektoskopischer Betrachtung als leicht blutend und mit schleimigem Sekret bedeckt erweisen.

Der Befund am Nervensystem entspricht dem bei normalen Verhältnissen.

Das Blut zeigt die Veränderungen, wie sie bei chronischen Blutungen gefunden werden: Verminderung der roten Blutkörperchen bis auf 2 800 000, verhältnismäßig stärkere Verminderung des Hämoglobingehaltes bis auf 24 % (bestimmt mit dem Apparat von Fleischl-Miescher), ferner eine neutrophile Leukocytose (22 000). Unter den roten Blutkörperchen finden sich viele Pessarformen, ferner Mikro-, Makro- und Poikilocyten und schließlich polychromatophile und basophil gekörnte Erythrocyten.

Der von dem Kranken fast stündlich, angeblich unter kolikartigen Schmerzen entleerte Stuhl ist diarrhoisch, mit Blut und Schleim vermischt und verbreitet einen äußerst stinkenden Geruch. Mikroskopisch finden sich in ihm außer Schleim und roten Blutkörperchen mäßig viele weiße Blutkörper und ziemlich zahlreiche Darmepithelien. Da die blutigschleimigen Stuhlentleerungen bei innerer Medikation, Einläufen usw. nicht weichen wollten und der Schwächezustand des Kranken zunahm, wurde er der chirurgischen Klinik zur Operation überwiesen.

Dicht oberhalb der Ileocöcalklappe wurde ein Anus praeternaturalis angelegt zur völligen Ausschaltung des in ausgedehnter Weise erkrankten Dickdarmes. Nach etwa einer Woche wurde der Anus praeternaturalis mit dem Paquelin eröffnet und man sah auch in der Schleimhaut des obersten Dickdarms polypöse Wucherungen. Der neu angelegte Anus funktionierte gut und aus dem natürlichen After entleerte sich in den ersten Tagen noch etwas blutiger Schleim, dann ganz selten noch etwas grau-weiß gefärbter Kot. Die Beschwerden des Mannes sistierten schon nach wenigen Tagen und

nach Heilung der Wunde wurde er wieder in die medizinische Klinik verlegt.

Hier erholte er sich bei gutem Appetit in verhältnismäßig kurzer Zeit zusehends. Das Körpergewicht stieg innerhalb eines halben Jahres um 10 kg und nach etwa 1 Jahr entsprach der Blutbefund der Norm. Einzelne, zu verschiedenen Zeiten während der Rekonvalescenz erhobene Blutbefunde sind mit den Ergebnissen anderer durch mich veranlaßter klinischer und experimenteller Untersuchungen über den Farbstoff- und Eisengehalt des Blutes in der Dissertation des Herrn Dr. David niedergelegt. Hier soll nur hervorgehoben werden, daß in diesem Falle Hämoglobin- und Eisenbestimmungen langsam bis zur Norm steigende, ziemlich parallel laufende Werte ergaben, wohingegen bei anderen pathologischen Zuständen (z. B. Chlorosen) kein konstantes Verhältnis des Eisen- zum Farbstoffgehalt nachzuweisen war.

Die Darmtätigkeit blieb bei der in den Krankenhäusern üblichen Magendarmdiät (der sog. III. Form) gleichmäßig ungestört. Der sich aus dem Dünndarm entleerende breiige, meist gelb, hier und da etwas grünlich gefärbte, sauer reagierende Stuhl wurde in einem Apparat aufgefangen, der das Umhergehen des Mannes erlaubte. Im wesentlichen bestand der Apparat aus einem flaschenartigen Gummibehälter, der mit einem kurzen Schraubengewinde an einem lufthaltigen, sich an die Haut dicht anschmiegenden Gummiring befestigt war. Dabei wurde die von letzterem berührte Umgebung des Anus praeternaturalis durch Zinkparaffinsalbe und eine dünne Gazelage vor Exkoriationen usw. geschützt.

Die in dem Dickdarmanfang schon bei der Eröffnung des widernatürlichen Afters sichtbar gewordenen polypösen Wucherungen waren in kaum einem halben Monat bis Haselnußgröße gewachsen, füllten allmählich das ganze Lumen des Dickdarms aus und hingen wie Trauben aus demselben heraus.

Die mikroskopische Untersuchung eines mit der Schere ohne nennenswerte Blutung abgetragenen Polypen ergab eine auf verbreiterter Submukosa und Muscularis mucosae und reichlich von Rundzellen durchsetzten Tunica propria als Grundstock aufsitzende, einfache Schicht von meist becherförmig gestalteten Zylinderzellen, die lange, vielfach gewundene, oft cystisch erweiterte Schläuche auskleiden und nach Art der Dickdarmzellen schleimreich sind.

Diese Polypen sonderten einen fadenziehenden, klaren, hellgelben Saft ab, der sich leicht von einzelnen getrennt im Reagenzglas auffangen ließ und auf seine Eigenschaften untersucht werden konnte.

Die von einem etwa haselnußgroßen Polypen innerhalb 4 Stunden gewonnene Sekretmenge betrug ungefähr 2 ccm. Geringer war sie kurz vor und nach dem Mittagessen, größer 5—6 Stunden nach demselben. Das spezifische Gewicht war schwankend, einmal wurde

1005, einmal 1010 gefunden. Die Reaktion des Sekretes war schwach alkalisch.

Eine größere Menge von dem mit Thymol zur Verhinderung störenden Bakterienwachstums versetzten Polypensaft wurde zu Verdauungsversuchen benutzt.

Zunächst konnte festgestellt werden, daß dem Safte gar keine proteolytischen Eigenschaften innewohnten. Weder Fibrin noch Eieralbumin wurden durch denselben, auch nicht nach Säurezusatz, angegriffen und ebensowenig zeigte er eine verdauende Einwirkung auf Gelatine.

Weiterhin prüfte ich das Sekret auf eine eventuelle fettspaltende Wirkung; und zwar bediente ich mich hierzu der von Volhard und seinen Schülern zum quantitativen Nachweis des fettspaltenden Magenfermentes erprobten Eigelbemulsion, hergestellt aus 3 Eigelb auf 100 Wasser. Weder mit dem reinen, noch dem neutralisierten, noch mit dem leicht angesäuerten oder etwas stärker alkalisch gemachten Polypensaft konnte ich eine Spaltung von Neutralfett in Fettsäuren erzielen.

Ebenso indifferent verhielt sich das Sekret gegenüber Zellulose (Filtrierpapier) und gegen Rohrzucker, den es nicht zu invertieren vermochte.

Dagegen entfaltete es eine ziemlich erhebliche amylolytische Kraft.

Nach der von Roberts angegebenen Methode[1]) verfuhr ich zum quantitativen Nachweis derselben folgendermaßen:

10 ccm eines 1 % Kartoffelstärkekleisters, der frei von Zucker war, neutral reagierte und sich mit Jod rein blau färbte, wurden nach Zusatz von 4 ccm des reinen Sekretes auf 100 ccm mit Wasser verdünnt, das 1 ccm einer 10 %, alkoholischen Thymollösung enthielt. Diese Mischung wurde in ein Wasserbad von 40° C gebracht, und in kurzen Zeiträumen davon entnommene Proben mit einer Jodjodkaliumlösung auf Farbenumschlag geprüft.

Zu Beginn der Reaktion geschah diese Prüfung mit einigen Tropfen auf einer Glasplatte, und wenn hierbei kein Farbenumschlag mehr nachweisbar war, mit größeren Mengen im Reagenzglas. Erst wenn auch jetzt kein anderer Farbenton auftrat als der Jodlösung eigen war, wurde angenommen, daß alle Stärke wenigstens eine Umwandlung in Achroodextrin erfahren hatte; daß sie zum Teil weiter abgebaut war, ergab der positive Ausfall von Zuckerproben.

1) Siehe Strasburger, Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 67, p. 241.

Dieser Zeitpunkt, der von Roberts als „achromic point" bezeichnet und in einer Zeit erreicht wird, die innerhalb gewisser Grenzen umgekehrt proportional der vorhandenen Amylasenmenge ist, trat bei der angegebenen Menge von 4 ccm reinen Sekretes nach 5 Min. ein. War das von demselben, bei verschiedenen Aufsammlungen gewonnene Gemisch stammende Sekret vorher schwach angesäuert, so trat er schon nach $4^1/_2$ Minute ein.

Nach dem Vorgange von Roberts nahm ich nun noch eine Umrechnung vor, nach der die diastatische Kraft des Polypensekretes = D ausgedrückt wird durch das Volumen einer 1% Normalstärkekleisterlösung in Kubikzentimetern, die von 1 ccm des Sekrets während der Wirkungsdauer von 5 Minuten bis zum achromic point umgewandelt wird.

Demnach beträgt die amylolytische Kraft im ersten Falle

$$\frac{5 \cdot 10}{4 \cdot 5} = 2{,}5 \text{ und im zweiten Falle } \frac{5 \cdot 10}{4 \cdot 4{,}5} = 2{,}77.$$

Bei einer anderen Untersuchung fand ich sogar mit leicht angesäuertem Sekret für D = 3,2.

Strasburger (l. c. p. 249) fand in 1 g frischen Fäces bei 9 normalen Menschen für D einen Durchschnittswert von 0,47 und konnte durch verschiedenen Fett-, Eiweiß- und speziell noch Kohlehydratgehalt der Nahrung keine wesentliche Beeinflussung desselben erzielen.

Auch der Polypensaft zeigte sich von der Qualität der Nahrung wenigstens nicht nachweisbar abhängig.

Bei diarrhoischen Zuständen hatte dagegen Strasburger eine ganz erhebliche Erhöhung der im Stuhl ausgeschiedenen Amylasenmenge (bis D = 50) feststellen können, was mich veranlaßte, zu prüfen, ob nach Darreichung verschiedener Abführmittel vielleicht noch eine Vermehrung des Polypensaftes und der in ihm enthaltenen Amylase erzielt werden könnte.

Die zu diesem Zwecke angestellten Versuche verliefen vollkommen negativ, doch konnte ich dabei eine Beobachtung über die Wirkung des Purgens machen, die mir einer kurzen Mitteilung wert erscheint.

Etwa $^1/_2$ Stunde nach Verabreichung von 0,5 Purgen (Tabletten für Bettlägerige) floß aus der Dünndarmöffnung des Anus praeternaturalis nach vorheriger Entleerung von dünnbreiigem Stuhl anfangs noch wenig, nach etwa 10 Minuten aber in ordentlichem Strahl, zeitweise unter mäßig verstärkter Peristaltik sogar direkt spritzend

eine hellgelbe, nach kurzem Stehen an der Luft sich grün färbende, klare Flüssigkeit, die in Bechergläsern aufgefangen wurde. Erst nach 2 Stunden sistierte die Sekretion. Die bis dahin gesammelte Flüssigkeit betrug einmal 650 ccm, einmal 800 ccm und einmal sogar 1200 ccm. Aus dem Umstande, daß sie ziemlich beträchtliche proteolytische, fettspaltende und besonders starke amylolytische Wirkung besaß, muß der Schluß gezogen werden, daß Purgendarreichung nicht nur eine stärkere Wasserausscheidung in das Darmlumen sondern auch eine stärkere Sekretion von fermenthaltigem Drüsensaft zur Folge hat. Bekanntlich hat man die Wirkung des Purgens oder Phenolphthaleins darin gesucht, daß das in Wasser unlösliche Phenolphthalein im Darm in Phenolphthaleinnatrium umgewandelt und als schwer diffundierendes Salz von den Darmepithelien aufgenommen werde, wobei sich im Darm ein hoher osmotischer Druck entwickele mit hierdurch bedingter Wasserausscheidung. Diese Erklärung gilt ja auch für die Wirksamkeit der nur wenig diffusiblen Natriumsulfate als Abführmittel. Beim Purgen geht nach der mitgeteilten Beobachtung die stärkere Ausscheidung von Wasser mit einer solchen von Drüsensekret einher.

Ganz eklatant war nach einer derartig durch Purgen erfolgenden Flüssigkeitsabsonderung aus dem Dünndarm auch die Bakterienmenge vermindert, wie die durch mich veranlaßten, von Herrn cand. med. Feigen mit der von Strasburger angegebenen Methode der Bakterienwägung ausgeführten Untersuchungen ergaben, die er in seiner Dissertation über „Die Bakterienmenge des Dünndarmes und ihre Beeinflussung durch Antiseptica“ mitteilt.

Die von mir nachgewiesene Amylolyse durch das Sekret der Dickdarmpolypen verdient schließlich auch noch einiges praktische Interesse.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Zellen der aus Geweben mit besonderer Funktion hervorgehenden Geschwülste, sogar wenn es sich um solche malignen Charakters handelt, noch in den Metastasen die spezifische Funktion beibehalten können. So produzieren die Metastasen von Schilddrüsentumoren zuweilen ausgedehnt Kolloid, so erzeugen die malignen Adenome der Leber auch in den Metastasen noch völlig typische Galle.“ (Ribbert, Geschwulstlehre p. 85.)

Aus unseren Beobachtungen an den Dickdarmpolypen müssen wir demnach auch den umgekehrten Schluß ziehen, daß die Drüsenzellen des Dickdarms imstande sind, ein amylolytisches Ferment zu bilden und die von verschiedenen Autoren in den Fäces nach-

gewiesene Amylase nicht nur dem Pankreas und dem Dünndarm, sondern wenigstens zum Teil auch dem Dickdarm entstammt, entgegen der bisher herrschenden Annahme, die sich auf ältere Untersuchungen von Eichhorst,[1]) Markwald[2]) u. a. und auf neuere von Pfeifer[3]) stützt.

Auf Grund meiner Untersuchungsergebnisse erfährt demnach die Zweckmäßigkeit der Verwendung von Dextrin bei Klysmen an Stelle des immerhin mehr oder weniger leicht reizenden Traubenzuckers, wofür auch Ad. Schmidt[4]) besonders eintritt, eine weitere Begründung.

1) Eichhorst, Pflüg. Arch. 1871 Bd. 4 p. 570.
2) Markwald, Virch. Arch. 1875 Bd. 64 p. 505.
3) Pfeifer, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 1906 Bd. 3 p. 90.
4) Schmidt, Münch. med. Wochenschr. 1903 p. 2054.

XXXI.

Aus der inneren Abteilung des städtischen Luisenhospitals zu Dortmund.
(Chefarzt: Privatdozent Dr. Volhard.)

Über die Technik und klinische Bedeutung der Messung des systolischen und diastolischen Blutdruckes.

Von

Dr. med. M. John,
Sekundärarzt der Abteilung.

Angeregt durch das lebhafte Interesse, welches mein Chef schon seit Jahren dem Verhalten des Blutdruckes, namentlich bei chronischen Nierenaffektionen, entgegenbringt, habe ich seit über einem Jahre an einer größeren Zahl von Patienten Blutdruckmessungen vorgenommen, ferner fortlaufende Druckmessungen an Gesunden und Kranken gemacht, um den Einfluß irgend einer therapeutischen Prozedur z. B. eines elektrischen Strombades oder eines schädlichen Agens wie des Alkohols und Nikotins auf das Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks kennen zu lernen. Dabei habe ich eine Reihe von Beobachtungen gesammelt, die ich in den einschlägigen Arbeiten gar nicht, oder nicht mit genügendem Nachdruck erwähnt finde, die mir aber für die Bewertung der Messungsresultate von nicht zu unterschätzender Bedeutung zu sein scheinen.

Bei meinen Messungen konnte ich an dem Blutdruck einer Person meist Schwankungen von 10—20 cm H_2O (7—15 mm Hg) konstatieren, wobei ich aber die an den ersten Untersuchungstagen erhaltenen Zahlen nicht verwertete. Mir ist es nämlich oft begegnet, daß sich bei der ersten Untersuchung beispielsweise einen Blutdruck von 160 cm H_2O notieren ließ, der Tags darauf nur noch 150 cm H_2O betrug, und sich später sogar auf die ziemlich konstante Höhe von 130—140 cm H_2O (96—103 mm Hg) eingestellt hatte. Außerdem habe ich bei meinen sämtlichen Blutdruckmessungen jedesmal 3—4 Messungen hintereinander aus-

geführt und so manchesmal innerhalb dieser drei Messungen Schwankungen um 10—20 cm H_2O (7—14 mm Hg) gefunden, selbst dann, wenn die bei den ersten Messungen sich geltend machenden psychischen Einflüsse bereits mit größter Wahrscheinlichkeit auszuschließen waren, wenn namentlich der Patient durch den Vorgang, der bei ihm schon 100 mal und öfter vorgenommenen Messung psychisch kaum noch irgendwie alteriert werden konnte. Noch viel weniger scheinen mir diese raschen ohne besondere Veranlassung sich abspielenden Schwankungen in allen Fällen etwa durch ein augenblickliches Versagen des Tastgefühls erklärt zu werden können; denn sie fanden sich ebensowohl zu Beginn einer Messungsreihe, wo das Tastgefühl noch nicht ermüdet sein konnte, wie gegen Ende derselben, waren innerhalb der 3—4 unmittelbar hintereinander vorgenommenen Messungen gewöhnlich zwischen der 1. und 2. am stärksten, bisweilen zwischen 2. und 3. oder zwischen 3. und 4. Bemerken möchte ich gleich an dieser Stelle, daß derartige Schwankungen am erheblichsten bei auf Arteriosklerose verdächtigen Patienten ausfielen.

Aus den Arbeiten, welche Durchschnittszahlen für den Blutdruck bringen, ist meist nicht ersichtlich, ob die genannten Zahlen das Ergebnis öfter vorgenommener Messungen sind. Nur z. B. Masing erwähnt, daß er acht Tage lang täglich Bestimmungen (jedesmal nur eine oder mehrere?) gemacht habe, O. Müller wieder, daß er jedesmal mehrere Messungen ausgeführt (ob auch an mehreren Tagen?), Gumprecht, daß er stets zweimal gemessen und dabei Differenzen von 5 mm Hg (7 cm H_2O), bei höheren Druckwerten sogar 15 mm Hg (20 cm H_2O) konstatieren konnte, Keigi Sawada, daß stets mehrere Ablesungen vorgenommen, und so oft es möglich war, zu verschiedenen Terminen wiederholt wurden.

Durchschnittszahlen für den systolischen Druck möchte ich daher nur von Personen gewonnen wissen, die nicht bloß 1 mal oder auch 2 und 3 mal gemessen sind, sondern an mindestens 3—5 Tagen stets zur gleichen Zeit mehrere Male hintereinander.

Da aber das Auftreten kleiner Schwankungen nicht von der Hand zu weisen, wahrscheinlich sogar als physiologisch anzusehen ist, wird man weiterhin bei der Entscheidung, ob eine Blutdruckänderung z. B. von 10 mm Hg (14 cm H_2O) als der Effekt einer beabsichtigten und in ihrem Umfange zu eruierenden Beeinflussung des Blutdruckes durch irgend ein Agens aufzufassen ist, nicht vorsichtig genug sein können, und sich vorher erst durch fortlaufende Messungen überzeugen müssen, wie der Blutdruck der Versuchsperson zu den verschiedenen Tageszeiten schwankt. Bei solchen Messungen fand ich

in Übereinstimmung mit Gumprecht und anderen im allgemeinen vormittags niedrigeren Blutdruck wie nachmittags und abends. Eine sichere nennenswerte Beeinflussung des Blutdruckes normaler Personen durch die Hauptmahlzeit konnte ich nicht konstatieren. Im Stehen erwies sich mir der Blutdruck fast regelmäßig niedriger als im Liegen. Die täglichen Blutdruckschwankungen fielen nach meinen Beobachtungen wieder am ausgiebigsten aus bei auf Arteriosklerose verdächtigen Patienten.

Eine Messung des systolischen Druckes allein sagt aber, abgesehen von der diagnostischen Bedeutung abnorm gesteigerter Drucke, nur wenig oder gar nichts aus, wie z. B. auch Weigert als Endergebnis einer umfassenden Zusammenstellung eigener, wie aus umfangreicher Literatur zusammengestellter Beobachtungen „über das Verhalten des arteriellen Druckes bei den akuten Infektionskrankheiten“ hervorhebt. Um einen weitgehenderen Einblick in die Zirkulationsverhältnisse zu bekommen, genügt es nicht, den maximalen Druck zu kennen, sondern es ist vor allem unerläßlich, den Minimaldruck, der nach Ablauf der Pulswelle in dem Gefäß herrscht, festzustellen. In richtiger Erkenntnis dieser Tatsache ist von verschiedenen Autoren der Versuch gemacht worden, eine Methode auszuarbeiten, um diesen Minimaldruck zu messen.

Auf die Methode Strasburger's, palpatorisch an dem Kleinerwerden der Radialpulse den Minimaldruck zu bestimmen und weiter auf die wegen ihrer Kompliziertheit für praktische Zwecke wohl überhaupt nicht in Betracht kommenden Methoden Janeway-Masing-Sahlis, durch das am Sphygmogramm bei einer gewissen Druckhöhe zu beobachtende Kleinerwerden der Pulswellen den diastolischen Druck zu ermitteln, will ich hier nicht eingehen, verweise vielmehr auf die betreffenden Originalabhandlungen. Zudem scheinen mir all die Theorien, mit denen die genannten Autoren ihre Methoden begründeten, noch durchaus anfechtbar. Selbst das gleich näher zu besprechende, feinsinnig ausgedachte v. Recklinghausen'sche Verfahren der oszillatorischen Bestimmung des diastolischen Druckes begegnet dem Vorwurf, daß es sich lediglich auf theoretische Erwägungen stütze, und erst durch direkt in der Arterie vorgenommene Messungen des systolischen und diastolischen Druckes auf seine Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit hin nachgeprüft werden muß.

In zwei Fällen bestimmte nun Volhard mit Hilfe eines von ihm konstruierten Maximum-Minimum-Manometers den diastolischen Druck direkt in der Arterie des Armes oder Beines, während ich, gleichzeitig mit der unblutigen oszillatorischen Methode den Druck des anderen Armes bzw. des Beines feststellte, nachdem vorher vorgenommene Messungen an beiden Armen resp. beiden Beinen vollständig übereinstimmende Druckwerte für rechts und links ergeben

hatten. Da indessen diese Versuche noch öfter angestellt werden sollen, will ich hier nur bemerken, daß allem Anschein nach der diastolische Druck tatsächlich mit der oszillatorischen Methode auch auf unblutige Weise ziemlich genau bestimmt werden kann.

Von allen bisher gebräuchlichen Methoden zur Bestimmung des diastolischen Druckes besitzt nun die v. Recklinghausen'sche bzw. die oszillatorische den Vorzug der Einfachheit und ist auch in der Praxis leichter zu handhaben.

Gleich von vornherein sei bemerkt, daß die mit den oszillatorischen Methoden erhaltenen Werte für den diastolischen Druck tiefer liegen als die durch das Strasburger'sche oder Janeway-Masing-Sahli'sche Verfahren festgelegten. Ganz objektiv ist natürlich auch sie nicht. Das kommt daher, daß man nicht immer mit absoluter Genauigkeit die Druckhöhe zu bestimmen vermag, wo die großen Oszillationen plötzlich anfangen kleiner zu werden. In vielen Fällen ist nur ein allmähliches Kleinerwerden der Oszillationen zu beobachten, so daß die Entscheidung, wann der diastolische Druck erreicht sei, sich nicht ganz von dem Gefühl des Untersuchers emanzipieren kann. Sieht man z. B. am v. Recklinghausen'schen Tonometer die Nadel in einer Druckbreite von 145—130 cm H_2O sich über 5 Teilstriche der Skala erstreckende Schwingungen vollführen, die sich zwischen 130—122 cm H_2O nur noch über 4, zwischen 122—110 cm H_2O nur noch über 3, zwischen 110—102 cm H_2O über 2 und unterhalb 102 konstant über 1—2 Teilstriche ausdehnen, so wird man mit Recht fragen, wo soll man hier von einem Kleinerwerden der Oszillationen sprechen? Doch wohl ebensowenig bei 130 wie bei 122 oder 110 oder erst 102 cm H_2O. Die Oszillationen werden eben von 130 cm H_2O ab allmählich kleiner, bis sie von 102 cm H_2O ab eine konstant minimale Exkursionsbreite beibehalten. Am Volhard'schen Hg-Manometer war der Druckhöhe von etwa 110 cm H_2O entsprechend bei 82 mm Hg eine kaum noch merkliche Bewegung der Hg-Säule zu beobachten. Dieses allmähliche Kleinerwerden der Oszillationen muß darauf zurückgeführt werden, daß nicht nur die völlige Entspannung, sondern auch eine nur unvollständige Entspannung der Arterienwand noch die Größe der Oszillationen zu beeinflussen imstande ist. Der tatsächliche diastolische Druck dürfte mithin in dem erwähnten Falle zwischen 130 und 102 cm H_2O zu suchen sein.

Die von v. Recklinghausen gleichfalls angegebene sensatorische Methode läßt bei der Bestimmung des maximalen Druckes, wozu wir sie ja indes gar nicht benötigten, absolut im Stich, indem

in den allermeisten Fällen das Klopfgefühl erst weit unterhalb des maximalen Druckes zum ersten Male bemerkt wird. Zur Bestimmung des diastolischen Druckes allein angewendet, kann ich sie nach meinen an zahlreichen Messungen erworbenen Erfahrungen nicht empfehlen. Ich habe zwar bei einer Reihe von Patienten durch beide gleichzeitig angewendeten Methoden gleiche Druckhöhen ermitteln können. Aber in anderen Fällen ergaben sich Differenzen. Zunächst wurde das Klopfen bei einer Druckhöhe, die über dem oszillatorisch festgestellten Minimaldruck lag, leiser, das leise Klopfen verschwand aber zuweilen erst unterhalb dieser Druckhöhe. Ja, von einigen Patienten — und hierin muß ich ein Versagen der Methode erblicken — wurde noch immer leises Klopfen angegeben, wo längst die großen Oszillationen konstanten kleinen Platz gemacht hatten. Abgesehen davon ist man bei der sensatorischen Messung von dem guten Willen der untersuchten Person abhängig, bei der, wie v. Recklinghausen selbst erwähnt, noch dazu eine Abstumpfung der Empfindung eintreten kann, die „teils auf gewöhnliche Ermüdung, teils auf die empfindungslähmende Wirkung der mit der Messung gesetzten Kreislaufstörungen zurückzuführen sein mag".

Nun im folgenden einiges über das Instrumentarium und die Technik der Messung. Als Manschette benutze ich die 12 cm breite v. Recklinghausen'sche Manschette, wie sie nach seinen Angaben von der Firma Streisguth in Straßburg angefertigt wird. Diese Manschette liegt dem Arm vorzüglich an und eignet sich gut zur oszillatorischen Messung. Für sehr dünne oder Kinderarme empfiehlt sich für die oszillatorische Messung vielleicht die Verwendung einer schmäleren, 6—8 cm breiten Manschette. Der in die Manschette einmündende Gummischlauch ist an seinem anderen Ende entweder mit einem T-Stück armiert, das durch dickwandige Gummischläuche einerseits mit dem v. Recklinghausen'schen Tonometer bzw. Hg-Manometer, andererseits mit der v. Recklinghausen'schen Pumpe in Verbindung steht, oder aber mit einem Kreuzstück aus 4 Glasröhren bei Benutzung eines Gebläses mit oder ohne Kompressorium zur Druckerzeugung. Die dem Manschettenschlauch gegenüberliegende Glasröhre des Verbindungsstückes ist dann mit einem Gebläse versehen, dessen Schlauch sich durch eine eingeschaltete Klemme abklemmen läßt; von den beiden anderen ist die eine durch einen engkalibrigen dickwandigen Schlauch mit dem Tonometer bzw. Hg-Manometer verbunden, die andere durch ein kurzes Schlauchstück mit Klemme abgeschlossen, damit jederzeit Luft aus dem System abgelassen werden kann. Sehr empfehlens-

wert scheint mir ein von Sahli bei der Sphygmobolometrie verwendetes Kreuzstück zu sein, bei welchem die zum Anschluß an das Gebläse dienende Röhre durch einen Hahn abgeschlossen werden kann, während die Luft aus dem System sich durch eine mit kapillarem Ausfluß und Hahn ausgestattete Röhre entfernen läßt.

Mit Rücksicht auf den hohen Preis des v. Recklinghausenschen Tonometers ist es wichtig hervorzuheben, daß man mit Hilfe der oszillatorischen Methode auch unter Benutzung eines besonders luftarm konstruierten Hg-Manometers ganz gut eine Anschauung über die Höhe des diastolischen Druckes gewinnen kann, wie Volhard auf dem letzten Kongreß für innere Medizin erwähnt hat. Bei dem Gebrauche des Hg-Manometers zu oszillatorischer Druckmessung ist es allerdings unerläßlich, daß Quecksilber und Manometer ganz rein und trocken sind, da sonst die Oszillationen bei Verunreinigung von Quecksilber oder Steigrohr durch verstärkte Adhäsion ganz unkontrollierbar verkleinert zum Ausdruck kommen. Den Druck in der Manschette erzeugte ich nicht mit der von v. Recklinghausen angegebenen Pumpe, sondern in der Regel mit einem durch eine metallene Presse komprimierbarem Ballon, wie sie Pal bei der Handhabung seines Sphygmoskopes verwendet, habe aber auch gelegentlich nur das einfache Gebläse verwendet.

Der Grund, warum ich bei fortlaufenden Messungen, wo es mir auf größtmöglichste relative Genauigkeit ankam, die sonst ganz einfach zu handhabende Luftpumpe nicht bevorzugte, ist der, daß es mir mit dem uns gelieferten Instrumente nicht gelang, damit den Druck in so feinen Abstufungen niedriger zu gestalten und ev. einige Augenblicke auf einer gewissen Höhe unverändert zu halten wie mit dem Gebläse und Kompressorium.

Bezüglich der Technik der oszillatorischen Messung ist vor allem auf exaktes Anlegen der Manschette bei völlig entspannter Oberarmmuskulatur die größe Sorgfalt zu verwenden. Bei zu lockerem Anliegen fallen nämlich die optimalen Oszillationen zu klein aus, was als sehr störend empfunden werden muß, da das Verhalten der Größe der Oszillationen, wie wir gleich sehen werden, von Interesse und Wichtigkeit ist und nicht von solchen Zufälligkeiten wie festerem oder lockererem Anliegen der Manschette abhängig sein darf. Ehe man daher bei einer Versuchsperson unter irgendeiner Bedingung einmal z. B. kleinere Oszillationen konstatieren zu können glaubt, sollte man erst ausgeschlossen haben, daß nach festerem Anziehen der Manschette wieder die frühere Größe der Oszillationen zu erzielen ist. Wenn übrigens aus irgend einem

Grunde die Oszillationen klein ausfallen, indem z. B. die Form des Oberarms ein an allen Teilen gleich gutes Anlegen der Manschette unmöglich macht, so sind meist um 1 Teilstrich größere Oszillationen dadurch zu erzielen, daß um die Manschette ober- und unterhalb des sie für gewöhnlich zusammenhaltenden Mittelgurtes noch je ein weiterer Gurt geschnallt wird.

Da wie schon früher hervorgehoben, die Höhe des diastolischen Druckes nicht eindeutig festgelegt werden kann, indem die Oszillationen nicht plötzlich konstant klein werden, empfiehlt es sich, festzustellen, wann die größten Oszillationen eben anfangen, einen Teistrich kleiner zu werden, dann weiter wieder einen Teilstrich kleiner werden, bis nur noch je nach der Größe der größten Oszillationen konstant kleine von 1 oder 1—2 oder 2 Teilstriche festzustellen sind. Als häufig zu beobachtende Größe der größten Oszillationen am v. Recklinghausen'schen Tonometer bin ich geneigt bei jungen Leuten von 20—45 Jahren mit normalem Herz- und Gefäßsystem eine Ausdehnung über etwa 3—4 oder 4 Teilstriche bei älteren Leuten mit kräftigem Herzen bis zu 5—6 Teilstrichen ansehen. In Ausnahmefällen erstrecken sich die Oszillationen sogar über 7—8 Teilstriche, öfter aber, und zwar, wenn die Manschette wegen Beschaffenheit des Oberarmes nicht exakt genug angelegt werden kann oder wo schlechte Herzaktion besteht, nur über 2 Teilstriche. Auf welche Weise nun in vielen Fällen besonders im Interesse der Deutlichkeit der Messung erwünschte größere Oszillationen zu erzielen sind, wurde eben gesagt. Es darf auch nicht vergessen werden, daß unter sonst gleichen Bedingungen: je dicker der Arm um so kleinere Oszillationen beobachtet werden.

Als ungefähren bei weiteren Messungen an derselben Person natürlich immer von gleichen Gesichtspunkten aus zu bestimmenden Wert für den diastolischen Druck habe ich bei meinen Messungen die Druckhöhe festgelegt, wo die sich maximal über 3—4 resp. 4 Teilstriche der Tonometerskala erstreckenden Oszillationen eben kleiner als 2 resp. 3 Teilstriche wurden, resp. die 5—6 Teilstriche großen kleiner als 3—4 Teilstriche und die nur 2 Teilstriche großen kleiner als 1 Teilstrich ausfielen.

Bei Verwendung von Hg-Manometern zur Bestimmung des diastolischen Druckes würde ich empfehlen, von vornherein den Punkt festzulegen, von wo ab die Oszillationen konstant klein bleiben resp. überhaupt sistieren, wenngleich dieser Punkt ziemlich sicher etwas unterhalb des diastolischen Druckes gelegen ist. Denn dieser Punkt ist gerade beim Hg-Manometer meist mit größter Schärfe zu bestimmen,

während es viel schwieriger ist den Punkt abzulesen, wo die großen Oszillationen des Hg-Manometers kleiner werden, zumal die Größe der Quecksilberoszillationen immer erst nach einigem Verweilen auf derselben Druckhöhe als konstant anzusehen ist.

Weiterhin ist bei der Bestimmung des diastolischen Druckes noch ein Umstand zu beachten. Hat man beispielsweise den Punkt für den diastolischen Druck da festzulegen, wo die Oszillationen kleiner als 3 Teilstriche werden, so sieht man bisweilen bei einer bestimmten Druckhöhe dieses Kleinerwerden auftreten, bis auf einmal, wenn man den Druck noch einige Augenblicke auf dieser Höhe gehalten hat, die Oszillationen wieder deutlich 3 Teilstriche groß sind und erst 6—10 cm H_2O unterhalb definitiv kleiner als 3 Teilstriche werden und bleiben. Da diese Erscheinung nicht etwa bei Messungen zu beobachten ist, bei denen der Arm schon länger wie sonst komprimiert ist, so wäre es denkbar, daß dafür Änderungen in dem Kontraktionszustande der Gefäßmuskulatur verantwortlich gemacht werden könnten. Jedenfalls wird man diesen Umstand bei vergleichenden Messungen, wo es darauf ankommt, etwaige Änderungen des diastolischen Druckes zu notieren, beachten müssen und eine tatsächliche Änderung desselben nur dann annehmen, wenn die Exkursionsbreite der Oszillationen nicht vorübergehend, sondern dauernd konstant kleiner geworden ist. Mit Beachtung aller dieser Einzelheiten wird zur Erzielung möglichst konstanter Werte die Messung stets ein 2., 3. event. auch 4. Mal wiederholt.

Besondere Schwierigkeiten in der Feststellung des diastolischen Druckes entstehen dann, wenn wir es mit inäqualen Pulsen zu tun haben. Man sieht dann nämlich den inäqualen Pulsen entsprechend, verschieden große Oszillationen von 2—5 Teilstrichbreite und man muß nun entweder die Druckhöhe bestimmen, bei welcher die den kleinen Pulsen entsprechenden Oszillationen konstant klein sind oder diejenigen, bei welcher auch die durch die großen Pulse hervorgerufenen Oszillationen anfangen, kleiner zu werden. Legt man die letzterwähnte Druckhöhe fest, so erhält man sehr oft auffallend niedrige Werte, für den diastolischen Druck.

Am v. Recklinghausen'schen Tonometer ist der Druck in Zentimeter Wasserhöhe abzulesen. Somit führt v. Recklinghausen eine neue Maßeinheit in die Blutdruckmessung ein, die nach seinen Darlegungen einerseits ein anschaulicheres Bild von den Druckverhältnissen im Gefäßsystem gibt, weil das spezifische Gewicht des Wassers dem Blute sehr nahe steht, andererseits

durch leichte Umrechnung sofort über den jedesmaligen Druck in bestimmter Körperhöhe Aufschluß gewinnen läßt, indem man z. B. nach Bestimmung des Druckes in Herzhöhe in einem 20 cm oberhalb gelegenen Bezirk den Druck um 20 cm H_2O niedriger, in einem ebensoviel unterhalb gelegenen Bezirk auch um ebensoviel höher annehmen kann. Bröking und Klemperer haben in ihren Arbeiten diese Maßeinheit bereits akzeptiert. Meine Messungen sind gleichfalls darin ausgeführt. Daher habe ich den zum Vergleich herangezogenen Werten in mm Hg-Höhe den entsprechenden Wert in cm H_2O-Höhe in Klammern beigefügt und umgekehrt.

Was sagt nun der diastolische Druck? Wir erhalten durch ihn Aufschluß über die Spannung und Füllung des Gefäßes, und wenn wir seinen Wert von dem des Maximaldruckes abziehen, Aufschluß über den Pulsdruck oder die Pulsamplitude. Normalzahlen für den diastolischen und den Pulsdruck liegen noch sehr spärlich vor, zumal wenn man die mit der Strasburger'schen oder Janeway-Masing-Sahli'schen Methode erhaltenen nicht ohne weiteres gelten lassen will.

Fellner und Rudinger haben auf experimentellem Wege durch direkt in der Arterie vorgenommene tonographische Messung des systolischen und diastolischen und also auch des Pulsdruckes die auf diese Weise resultierenden Werte mit denen nach der Strasburger'schen Methode sphygmomanometrisch erhaltenen verglichen. Dabei fanden sie zwar zum Teil wohl infolge ihrer Ansicht nach nicht auszuschaltender Fehlerquellen in verschiedenen Messungen ein erhebliches Differieren des tonographisch und sphygmomanometrisch sich ergebenden Druck-Maximums und -Minimums, aber eine auffallende Übereinstimmung des tonographisch und sphygmomanometrisch ermittelten Pulsdruckes. Die Werte für den Pulsdruck betragen z. B. bei dem 1. Hund 32 mm Hg (43 cm H_2O) bei einem Maximaldruck von 164 mm Hg (220 cm H_2O) bei dem 5. Hund das eine Mal 60 mm Hg (81 cm H_2O) bei einem Maximaldruck von 165 mm Hg (224 cm H_2O), ein anderes Mal 50 mm Hg (68 cm H_2O) bei einem Maximaldruck von 150 mm Hg (203 cm H_2O). In ihrer Arbeit führen sie auch einige von anderen Autoren experimentell an Tieren gefundene Pulsdruckwerte an. (Nach Tangl und Zuntz in der Hundecarotis 15—35 mm Hg (20—47 cm H_2O), nach Hürthle beim Kaninchen Blutdruckschwankungen zwischen 100—130 mm Hg (136—176 cm H_2O) = 30 mm Hg (40 cm H_2O), beim Hunde 90—140 mm Hg (122—190 cm H_2O) = 50 mm Hg (68 cm H_2O). Wir sehen also, daß die Angaben noch sehr widersprechend sind.

Aus der Größe der Amplitude, die bei gleichem Schlagvolumen des Herzens von verschiedenen Faktoren abhängig ist, einen Maßstab für die Größe des Schlagvolumens des Herzens aufzustellen, ist ohne weiteres nicht angängig. Aus dem in einem Gefäße

(Bracchialis oder Femoralis) zu konstatierendem Pulsdruck lassen sich nämlich, wie Frank gezeigt hat, der beispielsweise einmal in der Femoralis doppelt so großen Pulsdruck wie in der Aorta fand, nicht in jedem Falle sichere Rückschlüsse auf den in der Aorta herrschenden Pulsdruck und somit auf die Größe des Schlagvolumens gewinnen. Die verschiedenen großen Körperarterien enthalten zu den verschiedenen Tageszeiten verschieden große Blutmengen, je nach dem augenblicklichen Bedarf des von ihnen versorgten Körper- oder Organbezirkes, müssen infolgedessen bisweilen zu ein und derselben Zeit trotz des gleichen Schlagvolumens einen verschiedenen großen Pulsdruck aufweisen. Nur dann würde das Schlagvolumen des Herzens an allen Gefäßen einen gleichen seiner jedesmaligen Größe entsprechenden Pulsdruck bedingen können, wenn alle Gefäße in gleicher Weise dem Blutstrom geöffnet wären und gleiches Verhalten ihrer Wand zeigten. Sobald aber eine Arterie dem Blutstrom beispielsweise infolge lokal erhöhter Spannung mehr Widerstand bietet, wird sie wahrscheinlich keinen so großen Füllungszuwachs mehr zu verzeichnen haben, wie sie unter normalen Spannungsverhältnissen erhalten hätte und infolgedessen auch eine kleinere Amplitude aufweisen. Daraus aber den Schluß auf ein kleineres Schlagvolumen ziehen zu wollen, wäre nicht angebracht.

Die Aufgabe, die sich einzelne Autoren (Strasburger, Erlanger-Hoocker, Fellner, Stursberg, Tiedemann) gestellt haben, durch die Pulsdruckmessung eine Schätzung des Schlagvolumens des Herzens zu ermöglichen, ist wohl als noch nicht gelöst anzusehen, wenn überhaupt eine Lösung dieser Aufgabe im Bereich der Möglichkeit gelegen ist. Und die von ihnen aufgestellten Schemata zur Berechnung der Herzarbeit widersprechen ihrer Deutung nach oft direkt einander, wie bereits von Klemperer hervorgehoben wurde.

Ich habe bei meinen fortlaufenden Messungen zum Studium des Einflusses von Alkohol und Nikotin auf den Blutdruck bei den Messungsergebnissen stets das Verhältnis: Pulsdruck zum Maximaldruck, also den Blutdruckquotienten Strasburger's berücksichtigt und eine Änderung dieses Quotienten oft mit einer Änderung der Zirkulation bzw. der Herztätigkeit zusamenfallen sehen.

Auch der Versuch Sahli's, aus der Größe der Oszillationen sich eine Anschauung über das relative Maß des Schlagvolumens des Herzens zu bilden, erscheint mir beachtenswert, wenn auch seine Annahme, die Art. bracch. durch periphere Abschnürung ge-

wissermaßen in ein blindes Anhängsel der Aorta verwandelt zu haben, das jetzt keinem eigenen Tonus unterworfen sei, sondern die Kaliberschwankungen der Aorta genau mitmache, kaum zutreffen dürfte. Zudem habe ich ja schon erwähnt, daß die Größe der Oszillationen sehr durch den Armumfang beeinflußt wird. Immerhin wäre es denkbar, daß z. B. die Energie, mit welcher ein bestimmtes Blutquantum aus dem Herzen herausgeworfen wird, die Größe der Oszillationen mit beeinflußt.

Nach meinen ziemlich ausgedehnten klinischen Erfahrungen — ich habe aber nicht wie Sahli unmittelbar peripher von der Manschette den Arm nochmals abgeschnürt — scheint man in diesem oder jenem Falle aus dem Verhalten der Oszillationen noch prognostische Schlüsse ziehen zu können, wo die Größe der Pulsamplitude nichts Gravierendes sagt. So stellte ich einem Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz — es handelte sich um einen 74jährigen Mann, bei dem ein systolischer Druck von 182 cm H_2O und ein allerdings nicht sehr sicher bestimmbarer diastolischer Druck von etwa 110 cm H_2O, also eine Pulsamplitude von 72 cm festgestellt wurde, — deswegen eine schlechte Prognose, weil selbst die größten Oszillationen bei täglich mehrfach wiederholter Messung nur klein, kaum größer wie ein Teilstrich ausfielen. Der Patient reagierte auch auf keine Stimulantien mehr und verstarb nach einer Woche. Ferner konnte ich bei noch später zu veröffentlichenden Versuchen über den Einfluß von Alkohol und Nikotin auf das Verhalten des Blutdruckes beobachten, daß die zu Beginn des Versuches 3 bzw. 5 Teilstrich großen Oszillationen manchmal im Verlaufe des Versuches, zu einer Zeit, wo Herz- und Gefäßsystem durch das schädigende Agens am meisten betroffen waren, deutlich kleiner wurden bei verringertem Pulsdruck und zuweilen nur unerheblich veränderter Pulsfrequenz. Allerdings will ich gleich hier hinzufügen, daß ich nur eine auffallende Kleinheit der Oszillationen prognostisch in dem angedeuteten Sinne verwerten möchte und daß ich nicht umgekehrt bei Oszillationen von gewöhnlicher Größe noch eine gute Herzkraft anzunehmen für angängig halte. Denn ich konnte auch bei schweren Herzinsuffizienzen noch kurz ante exitum Oszillationen von 3—4 Teilstrichbreite beobachten.

Ungeachtet der eben geschilderten Abhängigkeit der Amplitude von so mannigfachen, im einzelnen oft nicht auseinander zu haltenden Faktoren sind Abweichungen in der Größe des Pulsdruckes oft von weitgehender diagnostischer und prognostischer Bedeutung. Nehmen wir vorläufig für unsere Auseinandersetzungen nach Klemperer's

Angabe — aus seinen Zahlen ist allerdings nicht ersichtlich, auf wie viele Personen sich seine Beobachtungen erstrecken und wie oftmalige Messungen bei jeder Versuchsperson vorgenommen wurden — die normale Pulsamplitude zu 60—70 cm H_2O (44—52 mm Hg) an, so daß Abweichungen von dieser Größe als mehr oder weniger pathologisch anzusehen wären.

Das Verhalten des Pulsdruckes bei Aorteninsuffizienz ist beispielsweise nach übereinstimmender Angabe der Autoren (Strasburger, Fellner u. a.) so charakteristisch, daß man daraus allein die Diagnose zu stellen berechtigt wäre, auch wenn sich der Fall klinisch als solcher weder durch ein Geräuch noch durch einen Pulsus celer dokumentiert. So maß ich bei einem an septischer Pneumonie erkrankten jungen Manne einen systolischen Druck, schwankend zwischen 140 und 170 cm H_2O und einen diastolischen, schwankend zwischen 68 und 80 cm H_2O, so daß z. B. bei einem gegenseitigen Verhältnis der Druckwerte von 174:72 oder 160:70 eine Amplitude von 102 cm H_2O bzw. 90 cm H_2O resultierte. Ich nahm daher trotz Fehlens eines diastolischen Geräusches das Bestehen eines vielleicht nur geringen Grades von Aorteninsuffizienz an; bei der Sektion zeigte sich die eine Aortenklappe durch septische Prozesse perforiert, so daß in die Aorta hineingegossenes Wasser ablief. In zwei anderen Fällen frisch auftretender Endokarditis ließ die Blutdruckmessung die einige Tage später auch physikalisch feststellbare Aorteninsufficienz bereits zu einer Zeit erkennen, wo noch kein diastolisches Geräusch und noch kein deutlicher Pulsus celer vorhanden waren.

Meine Beobachtungen über das Verhalten des Blutdruckes und des Pulsdruckes bei Aorteninsuffizienzen sind in nachstehender Tabelle niedergelegt (s. S. 554).

Wie auf der Tabelle ersichtlich, läßt sich zwar in Übereinstimmung mit Fellner u. a. in einzelnen Fällen (1., 8., 9.) mit zunehmenden Beschwerden und objektiver Verschlechterung ein Absinken des Pulsdruckes konstatieren, während er in anderen Fällen (3., 4.) noch 1 Tag bzw. kurz ad exitum gegen vorherige Messungen so gut wie unverändert gefunden wurde. In den Fällen 2, 10, 13, wo bald nach den ersten Messungen Exitus eintrat, hätte also der hohe Pulsdruck keinen Schluß bezüglich der Prognose erlaubten dürfen.

Über das Verhalten des Blutdruckes bzw. des Pulsdruckes bei chronischer Nephritis bzw. Granularatrophie gehen die Meinungen noch auseinander.

Nr.	Systolischer Druck		Diastolischer Druck		Amplitude		Quotient	Bemerkungen	
	H_2O	Hg	H_2O	Hg	H_2O	Hg			
1	184	136	60	44	124	92	0,67	24. IV.	
	180	133	74	55	106	78	0,59	27. IV.	
	160	118	66	48	94	70	0,59	10. V.	11. V. †
2	206	152	44	33	162	119	0,79	30. V.	3. VI. †
3	162	120	72	54	90	66	0,56	22. IV.	
	162	120	70	52	92	68	0,57	24. IV.	25. IV. †
4	178	131	72	54	106	77	0,60	29. IV.	
	170	125	72	54	98	71	0,58	3. V.	3. V. †
5	204	171	86	63	118	88	0,58	außer Beobachtung	
6	140	103	48	36	92	67	0,66	† 5 Monate später	
7	184	136	80	59	104	77	0,57	† 9 Monate später	
8	174	128	56	41	118	87	0,68	5. VII.	
	144	106	74	55	70	51	0,49	12. VII.	15. VII. †
9	172	127	74	55	98	72	0,57	8. V.	
	136	100	68	50	68	50	0,50	10. V.	16. V. †
10	244	180	74	55	170	125	0,70	9. VI.	29. VI. †
11	174	128	68	50	106	78	0,61		
12	210	155	80	59	130	96	0,62		
13	200	148	68	50	132	98	0,66	13. II.	17. II. †
14	192	142	85	63	107	79	0,56		
15	164	121	46	34	118	87	0,72		

Ich verweise auf die Arbeiten von Strasburger, Fellner, Klemperer, Groß, Nagel, Roth, Buttermann, Münzer u. a. Ich selbst möchte zu der Frage nur bemerken, daß Volhard bei makroskopisch ausgesprochener Schrumpfniere Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie vermißt hat, dagegen bei großen Nieren, die klinisch unter dem Bilde der Schrumpfniere verliefen, Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie und Tod durch Herzinsufficienz beobachten konnte. In dem ersteren Falle fand Mönckeberg mikroskopisch eine tubuläre Nephritis mit geringer Beteiligung der Glomeruli, in den letzteren Fällen chronische Glomerulonephritis ohne starke interstitielle und tubuläre Veränderungen. Volhard hat daraus den Schluß gezogen, daß Herzhypertrophie und Blutdrucksteigerung in Beziehung zur Funktion der Glomeruli zu setzen sei. M. B. Schmidt hat das Material der Krehl'schen Klinik auf die Beziehung zwischen Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie zu den anatomischen Veränderungen untersucht und ebenfalls gefunden, daß eine Beziehung besteht zwischen Glomerulusveränderung und Herzhypertrophie. Löhlein fand in allen Fällen von subakuter und chronischer Nephritis mit mehr oder weniger stark ausgebildetem Hydrops Herzhypertrophie und ausgesprochene Glomerulusveränderungen. Nur in einem Falle fehlten letztere fast ganz, und in diesem Falle fehlte auch die Herzhypertrophie. Ebenso spricht Loeb von Blutdrucksteigerungen bei Nierenkranken, die nach seiner Ansicht von den Glomerulis aus gleichviel ob auf chemischem oder reflektorischem Wege durch Veränderungen des Gefäßtonus, ausgelöst werde; wenigstens scheinen ihm die außerordentlich starken Blutdruckschwankungen der Nephritiker nicht durch anatomische Änderungen der Gefäßwand, sondern nur durch Änderungen des Gefäßtonus erklärt werden zu können.

Wie Volhard schon hervorhob, sind für diese Frage die seltenen reinen Fälle, in denen die Erkrankung entweder der Tubuli oder der Glomeruli weitaus überwiegt, beweisender als die große Zahl der gemischten Formen, da in solchen eine quantitative Abschätzung großen Schwierigkeiten begegnet. Die aus neueren Arbeiten von Schlayer, Heinecke u. a. hervorgehende Tatsache, daß bei akuten Nephritiden hochgradige Funktionsstörung bei geringfügigster anatomischer Veränderung vorkommen kann, ist für diese Frage von geringerer Bedeutung, da die sekundären Herzveränderungen erst nach Wochen auftreten, in welcher Zeit sicher auch die histologischen Veränderungen der Funktionsstörung entsprechend zur Ausbildung gelangen.

Zur Ergänzung der von Klemperer und anderen für Schrumpfnieren angegebenen Zahlen lasse ich hier in einer Tabelle (p. 556) meine eigenen Beobachtungen folgen.

Ich unterlasse es an dieser Stelle auf die einzelnen Fälle einzugehen, da ich ja lediglich Zahlen bringen wollte, möchte nur bemerken, daß sämtliche eine durch das Orthodiagramm nachgewiesene meist sehr beträchtliche Vergrößerung der Herzfigur zeigten, und im Urin mikroskopisch Zylinder oder auch chemisch Albumen meist nur in Spuren aufwiesen (über 2 ‰ nur in 5, 6, 7, 9). Ödeme bestanden nur in Fall 5, 6, 7, 12. Ansteigen des Minimaldrucks und Verkleinerung der Amplitude sehen wir bei Urämie und bei Nachlassen der Herzkraft und ist als signum mali ominis anzusprechen.

Während unter sämtlichen Autoren Einigkeit darüber herrscht, daß bei Arteriosklerose — von Zusammenstellungen auf diesem Gebiete seien hier nur die Arbeiten von Dunin und Keigi Sawada erwähnt — ein sehr wechselvolles Verhalten des Blutdruckes zu konstatieren ist, so daß hieraus keinerlei diagnostische Schlüsse zulässig sind, will Klemperer bei Arteriosklerose, gleichviel ob sie mit oder ohne Blutdruckerhöhung in Erscheinung tritt, häufig einen die Norm übersteigenden Pulsdruck beobachtet haben und zwar in Fällen mit erhöhtem Maximaldruck eine Amplitude von 90—120 cm H_2O, in Fällen mit normalem Maximaldruck nur eine Amplitude von 80—90 cm H_2O. Ich selbst konstatierte bei 4 Patienten mit sicherer durch das Röntgenbild nachgewiesener Sklerose der Art. rad., sowohl bezüglich des systolischen wie des diastolischen Druckes also auch in der Größe der Amplituden sehr schwankende Werte, von denen ich die niedrigsten und höchsten einander gegenübergestellt in einer Tabelle (p. 557) folgen lasse.

Daß bei Arteriosklerose ein derartiges wechselvolles Verhalten des Pulsdruckes im Sinne einer geringen Vergrößerung desselben möglich ist, muß nach den Erörterungen über die Beeinflussung der

Nr.	Systolischer Druck		Diastolischer Druck		Amplitude		Quotient	Bemerkungen
	H_2O	Hg	H_2O	Hg	H_2O	Hg		
1	260	192	142	105	118	87	0,45	Wegen Apoplexie aufgen., gebessert entl., jetzt außer Beobachtung.
2	288	212	156	115	132	97	0,46	Wegen hochgradiger Atemnot aufgen., gebessert entl. Atemnot jetzt geringer, keine Beklemmungen mehr.
3	220	162	105	77	115	85	0,52	Wegen Apoplexie aufgen., gebessert entl., jetzt außer Beobachtung.
4	274	202	122	90	152	112	0,55	Seit Jahren Atemnot, gebessert entl., jetzt außer Beobachtung.
5	230	170	170	125	60	45	0,26	Ödeme, Urämie.
	258	191	210	155	48	36	0,19	Einige Tage später, und zwar einen Tag ante exitum. †
6	202	150	142	104	60	46	0,30	Ödeme, seit $^1/_4$ Jahr Atemnot.
	230	170	130	96	100	74	0,43	Einige Tage später, Besserung, 3 Monate nach Entl. außerhalb †.
7	320	236	220	162	100	74	0,31	Seit Jahren nierenkrank, seit 1 Monat Ödeme und Atemnot, chron. Urämie, 2 Monate später †.
8	310	229	190	140	120	89	0,39	Seit Jahren Kurzatmigkeit, Beklemmung, jetzt außer Beobachtung.
9	246	181	144	106	102	75	0,41	Seit $^1/_2$ Jahr Atemnot, gebessert entl., jetzt außer Beobachtung.
10	280	207	160	118	120	89	0,43	Chron. Urämie, 14 Tage nach Entl. † außerhalb.
11	310	229	180	133	130	96	0,42	Mehrfach kleine apoplekt. Insulte ohne vorhergehende subjekt. Beschwerden, gebessert entl., noch in Beobachtung.
12	292	216	142	105	150	111	0,51	Ödeme, gebessert entl., außer Beobachtung.
13	268	198	154	114	114	84	0,43	Kurzatmigkeit, noch in Beobachtung.
14	270	199	160	118	110	81	0,41	Aufnahme wegen Apoplexie, 1 Tag später †.
15	278	206	164	122	114	84	0,41	Seit 8—10 Jahren Atembeschwerden, seit 2 Monaten Verschlimmerung gebessert entl., jetzt außer Beobachtung.
16	286	211	166	122	120	89	0,41	Mehrfach apoplekt. Insulte, noch in Beobachtung.

Amplitude auch durch den Elastizitätsmodul des Gefäßes ohne weiteres einleuchten, wie auch die gerade bei Arteriosklerose beobachteten der Norm gegenüber erheblicheren Druckschwankungen, auf die ich eingangs der Arbeit hinwies, zwanglos ihre Erklärung darin finden würden.

Nr.	Systolischer Druck		Diastolischer Druck		Amplitude		Quotient
	H_2O	Hg	H_2O	Hg	H_2O	Hg	
1	188	139	104	77	84	62	0,45
	204	151	110	81	94	70	0,46
2	192	141	134	99	58	42	0,30
	220	162	130	96	90	66	0,41
3	150	111	94	69	56	42	0,37
	190	140	112	82	78	58	0,41
4	172	126	82	61	90	65	0,52
	198	146	92	68	106	78	0,54

Eine größere Amplitude als der Norm entsprechend hat Stursberg auch bei Neurasthenikern und Fellner im Fieber festgestellt. Weiterhin bietet das Verhalten des Pulsdruckes großes Interesse im Verlaufe der kruppösen Pneumonie. Hier kündigt, worauf schon Strasburger hinweist, ein Kleinerwerden des Pulsdruckes bei gleichbleibendem oder nicht wesentlich verändertem Maximaldruck ein Sinken der Herzkraft an, ebenso wie natürlich bei sinkendem Maximaldruck ohne wesentlich erniedrigten Minimaldruck also bei gleichfalls resultierendem Niedrigerwerden des Pulsdruckes auf drohende Herzschwäche zu schließen wäre. So wurden in einem Falle schwerer Pneumonie Werte notiert von 130 (92) cm $H_2O = 38$ am 3., von 122 (96) cm $H_2O = 26$ am 5., von 120 (82) cm $H_2O = 38$ am 8. Krankheitstage bei erneutem Fieberanstieg, von 128 (82) cm $H_2O = 40$ am 10. Krankheitstage mit gleichzeitigem Wiederabfallen des Fiebers, und 10 Tage später in der Rekonvalescenz von 130 (78) cm $H_2O = 52$ cm H_2O Amplitude. Ich möchte den Grund für das Ansteigen des diastolischen Druckes darin suchen, daß infolge einer Schädigung der Zirkulation sich die Hauptmasse des Blutes im Gefäßbezirk des Splanchnicus befindet, daß dafür andere Gefäßbezirke, z. B. die der oberen Extremitäten weniger mit Blut gefüllt sind. Infolge der geringeren Füllung dieser Gefäße verkleinert sich das Lumen derselben durch Kontraktion der Gefäßwand, und daß Gefäß nimmt gleichzeitig, um ein zu starkes Absinken des systolischen Druckes zu verhindern, eine erhöhte Spannung (erhöhten Minimaldruck) an.

Interessant dürfte vielleicht noch sein, daß man bei täglich

wiederholter Kontrolle des Pulsdruckes verfolgen kann, wie sogar erhebliche Kompensationsstörungen des Herzens durch bloße Bettruhe und zweckentsprechende Diät beseitigt werden können, wie beträchtliche Ödeme und hochgradige Atemnot, die den Patienten keine Nacht schlafen läßt, verschwinden ohne einen Tropfen Digitalis lediglich durch starke Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr. Namentlich die Dyspnoe Schrumpfnierenkranker wird — nebenbei bemerkt — durch eine Hunger-Durstkur (z. B. zunächst 6 Tage lang nur täglich 4 mal 200 ccm Milch) in augenfälliger Weise günstig beeinflußt. Ein plötzliches Absinken des Pulsdruckes würde natürlich ein sofortiges Eingreifen mit Digitalis oder ähnlichen Mitteln unvermeidlich erscheinen lassen. Denn das Kleinerwerden des Pulsdruckes durch Anstieg des diastolischen bei gleichbleibendem oder nur wenig verändertem Maximaldruck bedeutet, wie auch Stursberg auf Grund seiner Beobachtungen über die Blutdruckänderung im Anschluß an dosierte Arbeit feststellen konnte, in jedem Falle ein Zeichen für drohende Herzinsufficienz.

Zum Schluß will ich noch eine Beobachtung erwähnen, die vielleicht von einiger praktischer Bedeutung sein dürfte. Bei der sogenannten Funktionsprüfung der Arterien nach Bröking, die ich in der Regel gleichzeitig mit den von anderen Autoren (Katzenstein, Levy, Hoke und Mende, Selig, Kraus) vorgeschlagenen resp. nachgeprüften Methoden zur Prüfung der funktionellen Leistungsfähigkeit des Herzens noch zur näheren Untersuchung meiner Versuchspersonen heranzog, beobachtete ich bei gewissen Patienten folgendes Verhalten. Sobald diese Patienten aus dem Bett heraus aufrechte Körperhaltung einnahmen, war bei ihnen eine auffallende Steigerung der Pulsfrequenz beispielsweise von 72 auf 110—120, zuweilen bis 144 und darüber zu konstatieren. Der Puls selbst wurde klein, ja fast unfühlbar und dann und wann erklärten die Patienten, nachdem sie etwa 5 oder 8 Minuten hintereinander gestanden hatten, daß ihnen schwindlig werde. Sobald sie sich dann wieder horizontal legten, ging die Pulsfrequenz meist unvermittelt auf 84—72 zurück und das Schwindelgefühl schwand bald. Eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz war bereits beim Übergang von der horizontalen Körperhaltung (A) in die sitzende Stellung mit horizontal liegenden Beinen (B) und beim Übergang von dieser in die sitzende Stellung mit herabhängenden Beinen (C) zu vermerken. Gleichzeitig vorgenommene Messungen des systolischen und diastolischen Druckes ergaben bei den Stellungen B und C keine nennenswerte Änderung der Druckverhältnisse, wohl aber beim aufrechten Stehen (D) in

dem Sinne, daß der systolische Druck um einige cm abfiel, der diastolische, soweit er bei den gleichzeitig auffallend kleiner werdenden Oszillationen unter Zuhilfenahme der sensatorischen Methode überhaupt noch einigermaßen sicher zu bestimmen war, dagegen um 10—20 cm H_2O und mehr stieg. Die Patienten — es handelte sich um solche, die eine schwerere Infektion z. B. Typhus, Erysipel, septische Pneumonie usw. durchgemacht hatten, — zeigten dieses Verhalten nicht etwa bloß, wenn sie nach mehrwöchentlichem ununterbrochenen nicht Aufenthalt im Bett überhaupt zum ersten Male daraus aufstanden, sondern noch an vielen folgenden Tagen, gleichviel ob sie das Bett jedesmal nur zwecks dieser Untersuchung verließen oder ob ihnen bereits seit einiger Zeit täglich $^1/_2$—1 Stunde außer Bett zu sein erlaubt war. Allmählich fiel aber die Steigerung der Pulsfrequenz immer geringfügiger aus, bis sie selbst bei 10—20 Minuten langem Stehen gegen die Norm dauernd oder vorübergehend nur noch um 16—24 Schläge erhöht gefunden wurde. Hervorgehoben sei, daß bei keinem der in Betracht kommenden Patienten irgendwelche objektive Symptome für eine Schädigung des Herzens oder des Gefäßsystems zu konstatieren war wie Irregularität des Pulses nach eventuell vorausgegangener Bradykardie oder auffälliges Weichwerden desselben, Leiserwerden des ersten Herztones, Akzentuation des zweiten Pulmonaltones (Schmaltz). Ein Patient, ein Pneumoniker, wies lediglich, nachdem ihm aufzustehen erlaubt war, außer Bett eine von 72 auf 110 Pulsschläge erhöhte Pulsfrequenz auf, eine Erscheinung, die bei Bettruhe sofort wieder verschwand.

Ich ließ zum Vergleich Personen mit nicht nachweisbar erkranktem Herz- und Gefäßsystem aus dem Bett heraus aufrechte Körperhaltung einnehmen und fand bei ihnen, selbst wenn sie schon 14 Tage ununterbrochen das Bett gehütet hatten, zwar auch eine Erhöhung der Pulsfrequenz aber nur bis um höchstens 24 Schläge, die nach 4—8 Minuten langem Stehen sich aber wieder um 12—16 Schläge verminderte. Bei gleichzeitig vorgenommenen Blutdruckmessungen ergab sich ein geringes Absinken des systolischen und ein Steigen des diastolischen Druckes, aber nur um 5—8 bis höchstens 10 cm H_2O. Die Oszillationen wurden niemals so auffallend klein wie in den pathologischen Fällen.

Das bei letzteren zu beobachtende auffallend hohe Ansteigen des diastolischen Druckes, woraus ein niedriger Pulsdruck und ein erhebliches Absinken des Blutdruckquotienten resultiert, ferner das Kleinerwerden der Oszillationen und die gleichzeitig erhebliche Steigerung der Pulsfrequenz erkläre ich mir folgendermaßen. Die

überstandene Infektion hat eine mehr oder weniger hochgradige objektiv nur schwer oder gar nicht nach weisbare Schwäche des Zirkulationsapparates zurückgelassen, wahrscheinlich infolge direkter Schädigung der muskulären Elemente der Gefäßwand. Daß Schädigungen namentlich der Gefäßwand im Verlaufe von Infektionskrankheiten viel eher vorkommen, wie solche des Herzens, daß letzteres vielmehr erst sekundär durch die Insufficienz des Gefäßsystems geschädigt werde, darüber berichten Romberg und Päßler, Hasenfeld, Päßler und Rolly, Wiesner und Wiesel. Jedenfalls können die Gefäße des Abdomens und der unteren Extremitäten, sobald beim Einnehmen der aufrechten Körperhaltung das Blut infolge hydrostatischer Momente hauptsächlich auf den unterhalb des Herzens liegenden Gefäßbezirk verteilt wird, nicht durch entsprechende Kontraktion ihrer Wandung die sich zu ungunsten des oberhalb des Herzens liegenden Gefäßbezirkes geltend machende ungleichmäßige Blutverteilung ausgleichen. Sie bleiben passiv erweitert auf Kosten anderer weniger gefüllter Gefäße, deren noch erhaltene Kontraktionsfähigkeit sich dadurch äußert, daß sie eine der geringeren Füllung entsprechende höhere Spannung — gesteigerten Minimaldruck — annehmen. Die Überfüllung eines großen Gefäßgebietes reduziert auch das Schlagvolumen — kleine Oszillationen, niedriger Pulsdruck und niedriger Blutdruckquotient —. Damit nun in den schlechter mit Blut versorgten Körperregionen in der Zeiteinheit auch noch genügend viel Blut zirkuliere, vollführt das Herz häufigere Kontraktionen — Steigerung der Pulsfrequenz.

Daß diese Mehrarbeit des Herzens leicht zu einer Schädigung desselben führen kann, zumal wenn es nach stattgehabter Infektion bereits gelitten hat, ist wohl ohne weiteres einleuchtend. Daher ist die Feststellung einer noch bestehenden Gefäßschwäche von Wichtigkeit, ehe man einen Patienten nach überstandener Infektion das Bett verlassen läßt, namentlich wenn der Arzt draußen in der Praxis den Patienten nicht ebenso wie in der Klinik täglich sieht. Eine derartige Prüfung ist aber, wie wir gesehen haben, sehr einfach vorzunehmen. Wir brauchen den Patienten nur aus dem Bett heraus sich aufstellen lassen und 5 bis 10 Minuten lang die Pulsfrequenz beobachten. Steigt dieselbe auch bei Wiederholung der Untersuchung an demselben und folgenden Tage von 70—80 Schlägen in der Ruhe auf über 110—120 Schläge in der Minute, so wird man den Patienten noch im Bett lassen, bis sein Verhalten beim Einnehmen der aufrechten Körperhaltung

sich wieder der Norm nähert, er also in der Minute während eines 10 Minuten langen Stehens nicht mehr wie 100 Pulse aufweist.

Literatur.

Bingel, Messungen des diastolischen Blutdruckes beim Menschen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 26 1906.

Bröking, Ein Beitrag zur Funktionsprüfung der Arterien. Zeitschr. für exp. Path. u. Ther. IV. Bd. 1907 2. Heft.

Buttermann, Einige Beobachtungen über das Verhalten des Blutdruckes bei Kranken. Deutsches Archiv f. klin. Mediz. 74. Bd. 1. u. 2. Heft.

Dunin, Der Blutdruck im Verlauf der Arteriosklerose. Zeitschr. für klin. Med. 54. Bd. 5. u. 6. Heft.

Fellner, Klinische Beobachtungen über Blutdruck, pulsatorische Druckschwankung (Pulsdruck. sowie ihre Beziehungen zur Pulskurve). Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 84.

Ders., Klinische Beobachtungen über den Wert der Bestimmung der wahren Pulsgröße (Pulsdruckmessung). Deutsches Arch. f. klin. Med. 88. Bd. 1906.

Fellner u. Rudinger, Tierexperimentelle Studien über Blutdruckmessung mittels des Riva-Rocci'schen Sphygmomanometers. Zeitschr. für klin. Med. 57. Bd. Heft 1 u. 2.

Frank, Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschrift für Biologie 1895.

Fürst u. Soetbeer, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Füllung und Druck in der Aorta. Deutsches Arch. für klin. Medizin 90. Bd. 1. u. 2. Heft.

Geißböck, Die Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. Deutsches Archiv für klin. Medizin 83. Bd.

Groß, Zur Kenntnis der pathologischen Blutdruckveränderungen. Deutsches Archiv f. klin. Med. 74. Bd. 3 u. 4. Heft.

Gumprecht, Experimentelle u. klinische Prüfung des Riva-Rocci'schen Sphygmomanometers. Zeitschr. für klin. Medizin Bd. 39.

Hasenfeld, Über die Entwicklung einer Herzhypertrophie bei der Pyocyaneus-Endokarditis und der dadurch verursachten Allgemeininfektion. Deutsches Archiv für klin. Medizin 64. Bd.

Heinecke u. Meyerstein, Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankheiten. Deutsches Archiv für klin. Medizin 90. Bd. 1. u. 2. Heft.

Hoke u. Mende, Über die Katzenstein'sche Methode zur Prüfung der Herzkraft. Berl. klin. Wochenschr. 1907 Heft 11.

Hürthle, Über den gegenwärtigen Stand und die Lehre von der Blutbewegung. Deutsche mediz. Wochenschr. 1904 Heft 39.

Katzenstein, Über eine neue Funktionsprüfung des Herzens. Deutsche med. Wochensch. 1904 Heft 22.

Keigi Sawada, Blutdruckmessungen bei Arteriosklerose. Deutsche mediz. Wochenschrift 1904 Heft 12.

Klemperer, Zur Methodik und Bedeutung der Pulsdruckmessung. Deutsche mediz. Wochenschr. 1907 H. 23.

Kraus, Einiges über funktionelle Herzdiagnostik. Deutsche med. Wochenschrift 1905 Heft 1–3.

Levy, Kraftmessung des Herzens. Zeitschr. für klin. Medizin 1906 60. Bd. 1. u. 2. Heft.

Loeb, Über Blutdruck und Herzhypertrophie bei Nephritikern. Deutsches Arch. für klin. Medizin Bd. 85 3. u. 4. Heft.

Löhlein, Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli der menschlichen Nieren und ihre Bedeutung für die Nephritis. Leipzig, S. Hirzel, 1907.

Masing, Über das Verhalten des Blutdruckes des jungen und des bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Deutsches Archiv für klin. Medizin 74. Bd. 3. u. 4. Heft.

Müller, O., Über den Einfluß von Bädern und Duschen auf den Blutdruck des Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 74. Bd. 3. u. 4. Heft.

Müller u. Blauel, Zur Kritik des Riva-Rocci'schen und Gärtner'schen Sphygmomanometers. Deutsches Archiv für klin. Med. 91. Bd. 5./6. Heft.
Münzer, Über Blutdruckmessung und ihre Bedeutung nebst Beiträgen zur funktionellen Herzdiagnostik. Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie IV. Bd. 1907 1. Heft.
Nagel, Über das Vorkommen der Polyurie bei Schrumpfniere. Deutsches Arch. für klin. Med. 88. Bd. 4.—6. Heft.
Päßler u. Rolly, Experimentelle Untersuchungen über die Natur der Kreislaufstörungen im Kollaps bei akuten Infektionskrankheiten. Münchener med. Wochenschrift 1902 Heft 42.
Päßler u. Rolly, Experimentelle Untersuchungen über Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. 77. Bd. 1./2. Heft.
Pal, Ein Sphygmoskop zur Bestimmung des Blutdruckes. Zentralbl. für innere Medizin Nr. 5 1906.
v. Recklinghausen, Über Blutdruckmessung beim Menschen. Archiv für exp. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 46 1901.
Ders., Unblutige Blutdruckmessung. Archiv für exp. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 55 1906.
Ders., Was wir durch die Pulsdruckkurve und Pulsdruckamplitude über den großen Kreislauf erfahren. Archiv für exp. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 56 1906.
Romberg u. Päßler, Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 64. Bd.
Sahli, Über das absolute Sphygmogramm und seine klinische Bedeutung nebst kritischen Bemerkungen über einige andere sphygmomanometrische Arbeiten. Deutsches Arch. für klin. Med. 81. Bd.
Sahli, Die Sphygmobolometrie, eine neue Untersuchungsmethode der Zirkulation. Deutsche med. Wochenschr. 1907 Heft 16 u. 17.
Schlayer u. Hedinger, Experimentelle Studien über Nephritis. Deutsches Archiv für klin. Med. 90. Bd. 1. u. 2. Heft.
Schmaltz, Verhalten des Zirkulationsapparates bei den akuten Infektionskrankheiten. Deutsches Arch. für klin. Med. 85. Bd. 1. u. 2. Heft.
Schmidt, Verhandlungen der deutschen patholog. Gesellschaft in Meran 1905.
Selig, Funktionelle Herzdiagnostik. Prager med. Wochenschr. 1905.
Strasburger, Über Blutdruck, Gefäßtonus und Herzarbeit bei Wasserbädern verschiedener Temperatur und bei kohlensäurehaltigen Soolbädern. Deutsches Arch. für klin. Med. 82. Bd. Heft 5/6.
Ders., Ein Verfahren zur Messung des diastolischen Blutdruckes und seine Bedeutung für die Klinik. Zeitschr. für klin. Medizin 54. Bd. Heft 5/6.
Ders., Über die Elastizität der Aorta bei beginnender Arteriosklerose. Münch. med. Wochenschr. Nr. 15 1907.
Ders., Über den Einfluß d. Aortenelastizität auf das Verhältnis zwischen Blutdruck und Schlagvolumen des Herzens. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 26 1907.
Stursberg, Über das Verhalten des systolischen u. diastolischen Blutdruckes nach Körperarbeit mit besonderer Berücksichtigung seiner Bedeutung für die Funktionsprüfung des Herzens. Deutsches Archiv für klin. Medizin 89. Bd. 5 u. 6. Heft.
Volhard, Verhandlungen der deutschen patholog. Gesellschaft in Meran 1905.
Weigert, Das Verhalten des arteriellen Blutdruckes bei den akuten Infektionskrankheiten. Sammlung klin. Vorträge. Volkmann, Nr. 459 Serie XVI Heft 9.
Wiesel, Über Gefäßveränderungen im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten. Wiener med. Wochenschr. 1906 Nr. 1.
Wiesner, Über Veränderungen der Koronargefäße bei Infektionskrankheiten. Wiener klin. Wochenschr. 1906.

XXXII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Tübingen.
Direktor: Prof. Dr. E. Romberg.

Über das Verhalten von Pepsin und Lab im Fundus und Pylorus des menschlichen Magens, nebst einigen Bemerkungen über die Beziehungen von Pepsinwirkung und Säurekonzentration.

Von

Dr. Rudolf Landerer,
ehemaligem Assistenten an der medizinischen Klinik.

(Mit 1 Kurve.)

I.

Konrad Sick hat im Deutschen Archiv für klinische Medizin [1]) Untersuchungen über die Saftabsonderung und die Bewegungsvorgänge im Fundus- und Pylorusteile des Magens veröffentlicht. Während er dabei die verschiedene Sekretion der freien und gebundenen Säure im Fundus und im Pylorus genau untersucht hat, ist er auf das Verhalten und die Absonderung der Fermente in den einzelnen Magenabschnitten nicht näher eingegangen. Auf Anregung von Herrn Prof. Romberg habe ich die Sick'schen Untersuchungen in der vom Autor angegebenen Art unter besonderer Berücksichtigung der Fermente, speziell des Pepsins fortgesetzt.

Untersuchungen, welche sich auf diesem Gebiet bewegen, stoßen immer wieder auf den Übelstand der Mangelhaftigkeit und Umständlichkeit der Methoden zur quantitativen Bestimmung der Fermentwirkung. Unsere Methoden zur quantitativen Pepsinbestimmung geben nur ein Bild von der verdauenden Kraft des Fermentes. Ein weiteres störendes Moment liegt in der oft nicht zu erklärenden Sprunghaftigkeit der Fermentwirkung. Ich habe

1) Sick, Untersuchungen über die Saftabsonderung und die Bewegungsvorgänge im Fundus- und Pylorusteil des Magens. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 88.

vor allem auf die quantitative Bestimmung der Pepsinwirkung mein Augenmerk gerichtet.

Methoden zur quantitativen Bestimmung der Pepsinwirkung besitzen wir ziemlich viele. Korn[1]) hat im Jahre 1902 eine Zusammenstellung und kritische Beurteilung einer Reihe von Methoden (etwa 11) veröffentlicht. Vergleichende Untersuchungen über die Mett'sche, Vollhard'sche und Grützner'sche Methode hat Wojwodoff[2]) angestellt.[3])

Praktisch verwendbar ist nur eine geringe Anzahl der Methoden. Die Mehrzahl krankt, ganz abgesehen von der zweifelhaften Genauigkeit der Resultate, an einer allzugroßen Umständlichkeit. So bleiben nur 2 Methoden übrig: die Mett'sche und die Grützner'sche. Die Methode von Mett beruht darauf, daß Eiweiß in einer Glaskapillare zum Gerinnen gebracht wird. Die Röhre wird in gleiche Stückchen zerteilt und diese in die verdauende Flüssigkeit gebracht, welche an den beiden Enden des Glasröhrchens an das Eiweiß herantritt. Die Menge des verdauten Eiweißes wird in Millimetern abgelesen; das Quadrat der gefundenen Zahl soll proportional der Pepsinmenge sein.

Die Methode, die Mett schon 1889 bekannt gab, wurde erst 1897 in die Öffentlichkeit gerückt, als sie Pawlow in seinem Buch über die Arbeit der Verdauungsdrüsen äußerst lobend erwähnte. Dadurch war die Methode sanktioniert. Bei genauer Prüfung weist jedoch die Methode nicht ganz unerhebliche Mängel auf. Eine eingehende Kritik verdanken wir Korn[4]) und besonders Grützner,[5]) dessen Hinweis auf eine Reihe von Fehlerquellen dazu angetan ist, den Pawlow'schen Empfehlungen gegenüber sich etwas skeptisch zu verhalten.

Ein in hohem Maße schädigendes Moment besteht in der Wirkung der Peptone. Wenn die Verdauung der Eiweißzylinder auch nur einigermaßen in die Tiefe fortschreitet, ist der Diffusionsvorgang der gebildeten Peptone so träge, daß sie sich immer mehr in der Glasröhre ansammeln und den Verdauungsvorgang hindern. Korn[6]) hat dies an Hand von Experimenten nachgewiesen. Weitere Fehlerquellen beruhen auf der Anwesenheit von kleinen, makroskopisch nicht sichtbaren Luftblasen in den Eiweißzylindern. Die Methode versagt nicht selten und dauert recht lange (bis zu 24 Stunden). Ich nahm deshalb davon Abstand, die Mett'sche Methode anzuwenden.

Die noch zur Verfügung stehende Grützner'sche Methode ist,

---

1) Korn, Über Methoden Pepsin quantitativ zu bestimmen. Inauguraldissertation Tübingen 1902.

2) Stojan Wojwodoff, Über die Methoden der Pepsinbestimmung und über das Fermentgesetz. Inaug.-Diss. Berlin 1907.

3) Die anscheinend sehr praktische und brauchbare Solms'sche Methode (Zeitschr. f. klin. Medizin 64. Bd. I u. II) wurde erst veröffentlicht, als ich den größten Teil meiner Versuche schon nach einer anderen Methode angestellt hatte.

4) Korn, Über Methoden Pepsin quantitativ zu bestimmen.

5) Grützner, Ein Beitrag zum Mechanismus der Magenverdauung. Archiv f. ges. Physiologie Bd. 106.

6) Korn, l. c.

obwohl sie in der Literatur als ziemlich genau und bequem ausführbar anerkannt wird,[1]) von seiten der Praktiker etwas stiefmütterlich behandelt worden. Nach Grützner wird Fibrin mit $^1/_4$—$^1/_2$ % iger ammoniakalischer Karminlösung gefärbt. Aus diesem sog. Karminfibrin wird weder in wässeriger noch in saurer Lösung der Farbstoff ausgezogen. Nur wenn Fibrin in Lösung geht, wird Karmin frei. Man bringt also Fibrinkarmin in eine fibrinlösende Flüssigkeit z. B. Magensaft, und kann dann aus dem Grad der Rotfärbung des Magensaftes durch das freigewordene Karmin ein Urteil über die eiweißverdauende Kraft des betreffenden Magensaftes gewinnen. Zur Erleichterung der Schätzung der Rotfärbung hat Grützner eine Farbenskala angelegt, indem er 0,1 %iges Karminglyzerin mit Wasser in verschiedenen Konzentrationen verdünnte.

Das einzige Bedenken gegen die Methode besteht in der Benutzung des kolorimetrischen Verfahrens. Die Anwendung einer willkürlich gewählten Farbenskala ist vielleicht für eine quantitative Bestimmung nicht ganz einwandsfrei, die Skala bleibt zudem nur wenige Tage konstant. Um dieser Schwierigkeit aus dem Wege zu gehen, bediente ich mich bei der Bestimmung der relativen Pepsinwirkung der Feststellung der Grenzwerte.

Der Gang einer Pepsinbestimmung ist danach folgender: Zur Herstellung fortlaufender Verdünnungen dienten kleine Reagenzröhrchen, die etwa 3 ccm faßten. Als Verdünnungsflüssigkeit wurde $^1/_{20}$ Normalsalzsäure (0,18 %) verwandt. In jedes der 10 Gläschen kommt 1 ccm $^1/_{20}$ Normal-HCl. Hierauf bringt man 1 ccm einer zehnfachen Verdünnung des zu untersuchenden Magensaftes in Nr. 1. Indem man aus dieser Mischung (1 ccm Magensaft zu 1 ccm Salzsäure) 1 ccm in Nr. 2 und aus Nr. 2 wieder 1 ccm in Nr. 3 verbringt usw. wird der Magensaft im Verhältnis 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40 usw. verdünnt. Man gelangt auf diese Weise sehr rasch zu hohen Graden von Verdünnung.

Nach Herstellung der Verdünnungen wird das Karminfibrin[2]) eingebracht, nachdem es vorher in Wasser ausgewaschen und durch Zusatz des gleichen Volums $^1/_{20}$ Normalsäure zum Quellen gebracht worden ist. Von dem Karminfibrin kommt in jedes Gläschen ein Stückchen in der Größe einer Erbse. Die Röhrchen läßt man bei gewöhnlicher Zimmertemperatur stehen. Nach 2—3 Stunden nimmt die Flüssigkeit in den Röhrchen bis zu einem gewissen Grad von Verdünnung Rotfärbung an.

Von dem Versuch, die Fermentwirkung dadurch zu beschleunigen, daß ich die Röhrchen in den Thermostaten einbrachte, kam ich ab, da dabei das Karmin auch von der HCl ausgezogen wurde.

1) Hermann's Handbuch der Physiologie. Nagel, Handbuch der Physiologie des Menschen.

2) Ich bediente mich eines Präparates von Merck in Darmstadt.

Bei den nach dieser Methode vorgenommenen Untersuchungen wurden folgende Probemahlzeiten verwandt:

1. Riegel'sche Probemahlzeit (nach 3—3½ Stunden ausgehebert).

2. Probefrühstück nach Ewald (nach 30 Minuten ausgehebert).

3. Sahli'sche Probesuppe (nach 30—35 Minuten ausgehebert).

In der folgenden Tabelle sind eine Reihe von Magensäften, die nach der beschriebenen Methode geprüft wurden, nach ihrer Pepsinwirkung zusammengestellt.

I. Mittlere Werte der Pepsinwirkung.

(Hauptsächlich von gesunden Menschen oder von Patienten ohne organische Magenkrankheiten.)

	Grenzwerte der Pepsinwirkung bei Verdünnung	Freie HCl (in ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge)	Gesamtacidität
1. L., nervöse Dyspepsie. Probesuppe 50 Min.	1:2560	Spur	32,0
2. St., Neurasthenie. P.-S. 50 Min.	1:3200	Spur	27,0
3. K., Hysterie. P.-S. 50 Min.	1:3200	2,5	22,0
4. F. R., Hysterie. Probefrühstück 30 Min.	1:6400	0	15,0
5. A., P.-F. 30 Min.	1:12800	16,5	46,0
6. B., Neurasthenie. P.-F. 30 Min.	1:12800	10,0	46,0
7. H., P.-F. 30 Min.	1:5120	11,0	45,5
8. St., Hysterie. P.-S. 45 Min.	1:12800	29,0	89,0

II. Hohe Werte der Pepsinwirkung.

1. A., P.-F. 25 Min.	1:25600	10,0	46,0
2. M., Superacidität. P.-S. 45 Min.	1:25600	29,0	45,0
3. M., Hysterie. P.-F. 30 Min.	1:20840	Spur	75,5
4. S., Superacidität. P.-S. 50 Min.	1:51200	26,5	57,0
5. B., Neurasthenie u. Superacidität. P.-S. 45 Min.	1:20480	15,0	60,0
6. Sch., Hysterie. P.-S. 50 Min.	1:51200	18,5	41,0
7. H., Neurasthenie. P.-S. 30 Min.	1:81800	36,0	42,0
8. B., P.-F. 30 Min.	1:81800	17,5	57,5
9. Kr., Tuberkulose der Lunge. P.-M. 24 Min.	1:120000	21,0	58,5

III. Niedere Werte der Pepsinwirkung.

1. St., P.-S. 50 Min.	1:1280	Spur	42,5
2. L., Subacidität. P.-S. 50 Min.	1:1280	0	16,0
3. P., Subacidität. P.-F. 35 Min.	1:1280	0	21,0
4. B., Neurasthenie. P.-F. 30 Min.	1:1280	15	40,0
5. B. R., P.-M. 4 Std.	1:800	0	41,0
6. U., P.-F. 30 Min.	1:640	8	12,0
7. K., Anac. oder Carc. ventr.? P.-S. 50 Min.	1:160	0	10,0
8. Ders., P.-M. 4 Std.	1:200	0	24,0
9. B. A., Subacidität. P.-S. 50Min.	1:160	0	26,0
10. St. R., Anac. P.-S. 50 Min.	1:160	0	13,0
11. M., Carc. ventr.? P.-S. 50 Min.	1:40	0	6,0
12. St., Anac. P.-M. 4 Std.	1:20	0	38,0

Die gefundenen Werte der Pepsinwirkung lassen sich in 3 Klassen einteilen:

1. mittlere Werte 1:2000 bis 1:12000;
2. hohe Werte 1:12000 und darüber;
3. niedrige Werte von 1:2000 an abwärts.

Im großen und ganzen divergieren Pepsinwirkung und Gehalt an freier Säure selten. Die eiweißverdauende Wirkung des Magensaftes ist stets gut, wenn freie Salzsäure nachweisbar ist und nimmt mit steigendem HCl-Gehalt zu. Bei den Fällen 1—4 der Tabelle I fällt auf, daß bei ganz normalen Pepsinwerten ziemlich geringe Säurewerte bestehen. Bei diesen Personen fanden sich nach einer Magenuntersuchung mit Probemahlzeit und einer erst nach 4 Stunden vorgenommenen Ausheberung ganz genügende Säurewerte. Man muß hier annehmen, daß die Sekretionstätigkeit im ganzen normale Werte erreicht, aber zur Erreichung dieser Werte längere Zeit braucht, als die anderer Mägen.

Die quantitative Bestimmung des Labfermentes wurde bei den vorliegenden Untersuchungen nach der Fuld und Blumschen[1]) Methode vorgenommen. Sie beruht, wie die angeführte Pepsinmethode auf der Bestimmung der Grenzwerte. Man sucht die Verdünnung der labenden Flüssigkeit, welche eben noch Gerinnung in einer gerinnungsfähigen Substanz hervorruft. Als solche diente die Lösung eines künstlichen Präparates (Eckenberg's Milchpulver).[2])

Die Untersuchung wurde folgendermaßen angestellt: Ein Teil Milchpulver wird mit 9 Teilen Wasser zu einer milchigen Flüssigkeit angerührt: es wird hierauf in Reagenzgläsern Magensaft und Milchpulverlösung so gemischt, daß in Röhrchen Nr. 1 ein Teil Magensaft und 9 Teile Milchpulverlösung kommen, in Nr. 2 0,5 Magensaft zu 0,95 Milchpulverlösung usw.; man kann so bei 16 Röhrchen die Verdünnung auf 1:80000 steigern.[3])

Man läßt die Röhrchen für etwa 2 Stunden in einem Wasserbad von Zimmertemperatur (etwa 17,0°) stehen, worauf sie, mit je einem Tropfen 20%iger Chlorcalciumlösung versetzt, auf 5 Minuten

---

1) Blum und Fuld, Berliner klin. Wochenschrift 1905. Festschrift für Ewald.

2) Herrn Dr. Fuld, durch dessen freundliche Bemühungen ich nach einigen vergeblichen Versuchen in den Besitz des Milchpulvers kam, spreche ich an dieser Stelle meinen Dank aus.

3) Näheres s. Biochemische Zeitschr. 1907 4 p. 63.

in ein Wasserbad von 40° gebracht werden, „das Verhältnis Mageninhalt zu Milchpulverlösung gibt direkt den Labwert des Mageninhaltes an". Auch im Lufthermostaten von 40° trat Gerinnung ein, nur dauerte der Gerinnungsprozeß etwas länger als im Wasserbad (etwa 20 Minuten).

Die Resultate meiner Untersuchungen stimmen mit denjenigen Fuld's und Blum's überein. Auch ich fand als normalen Durchschnittswert Labwirkung bei 1:3000 bis 1:7000. Ferner fand ich wie Blum und Fuld eine weitgehende Übereinstimmung von Lab- und Pepsinwirkung im einzelnen Falle.

II.

Es war erwünscht, die Fermentwirkung auch in den verschiedenen Magenabschnitten zu untersuchen. Durch die Experimente Grützner's[1]) veranlaßt, hat zuerst Sick[2]) erfolgreiche Untersuchungen auch am Menschen durchgeführt. Auch Prym[3]) hat einen ähnlichen Gedankengang verfolgt. Seine Methode ist aber weniger exakt als die Sick'sche, weil die nötige Kontrolle über die Lage der Sonde fehlt und man nicht weiß, aus welchem Teile des Magens der ausgeheberte Inhalt stammt.

Sick bediente sich zu seinen Versuchen einer besonders konstruierten Sonde.[4]) Sie besteht aus einem etwa 100 cm langen und 13 mm weiten Schlauch, der an seinem unteren Ende mit einem Metallknopf verschlossen ist. Der Knopf kann vom oberen Schlauchende vorgeschoben und so das untere Schlauchende geöffnet werden. Bei Einführung des Schlauches in den Magen ist die Sonde zunächst unten geschlossen. Soll das Sondenende in den Pylorusteil gelangen, so liegt der zu Untersuchende in rechter Seitenlage. Bei dieser Haltung senkt sich der schwere Sondenknopf stark nach rechts und „gibt dadurch dem Schlauch eine auf den Pylorus hinstrebende Richtung" (Sick). Wenn dann das untere Sondenende genügend pyloruswärts vorgedrungen ist, so wird es geöffnet; der Pylorusinhalt kann aspiriert werden. Auch am Röntgenschirm konnte Sick feststellen, daß das untere Schlauchende auf diese Weise in den Pylorus gelangt. Der Pylorusinhalt läßt sich auch dadurch erkenntlich machen, daß man nach Verzehren des Probe-

1) Grützner, Arch. für ges. Physiologie Bd. 106.

2) Sick, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 88.

3) Prym, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 90.

4) Näheres nebst beigefügter Abbildung siehe in der Originalarbeit von Sick, Deutsches Archiv für klin. Medizin 88 p. 186.

essens ein Karminpulver in Oblaten verabreicht. Das Färbemittel kommt erst einige Zeit nach dem Verschlucken in den Pylorus, und der Pylorusinhalt ist nach 10—15 Minuten nach dem Verschlucken des Pulvers farblos. Außerdem erscheint der Funduschymus viel zäher und schleimreicher, als der des Pylorus, welcher mehr homogen und dünnflüssig ist. Zur Gewinnung des Mageninhaltes aus dem Fundus genügt das Einführen eines gewöhnlichen Magenschlauches in aufrechter Haltung.

Eine wichtige Bedingung zum Gelingen des Versuches ist, daß während der Ausheberung der Patient nicht bricht oder würgt. Dadurch wird der Mageninhalt durcheinander gerüttelt und vermischt, und so eine fraktionierte Ausheberung vereitelt. Man ist daher in der Auswahl der Fälle sehr beschränkt.

Über die Verschiedenheit von Fundus- und Pylorussekret spricht sich Sick auf Grund seiner Versuche folgendermaßen aus:

„Durch fraktionierte Ausheberung des Pylorus- und Fundusteils des gesunden Magens kann Chymus von ganz verschiedener physikalischer und chemischer Beschaffenheit gewonnen werden. Das chemische Verhalten rechtfertigt die Vermutung, daß die Pylorusschleimhaut Salzsäure nicht, oder nicht in nennenswertem Maße absondert, dagegen sich an der Pepsin- und Labproduktion beteiligt, wenn auch nicht so stark wie der Fundus. Die Sekretion setzt ein, sobald Sekret aus dem Fundus übertritt."

Folgende Tabellen geben eine Reihe von Untersuchungen über fraktionierte Ausheberung wieder. Es wurde dazu eine Sahli'sche Suppe und unmittelbar danach eine Messerspitze Karmin verabreicht.

	Ausheberung nach P.-S.	Pepsin		Gesamtacid.		Freie HCl	
	Min.	Fundus	Pylorus	Fund.	Pyl.	Fund.	Pyl.
1. Sch., Defatigativ. Neurasthenie	20	1:400	1:200	10,0	10,0	0	0
	35	1:800	1:800	12,5	27,5	2,5	5,5
2. K., Hysterie	30	1:1600	1:200	32,5	26,8	0	0
	50	1:3200	1:3200	21,5	22,0	Spur	0
3. S., Hysterie	10	1:3200	1:1600	38,5	34,5	Spur	0
	20	1:3200	1:25600	48,0	40,0	16,0	10,0
	30	1:6400	1:25600	48,0	45,0	17,0	13,0
	50	1:51200	1:51200	52,0	57,0	24,5	26,5
4. P. F., Superacid. u. Supermot.	15	1:3200	1:1600	44,0	31,5	12,5	6,5
	30	1:12800	1:12800	53,5	50,0	25,5	21,5
	45	1:1600	1:51200	22,5	56,2	14,0	27,5
	50	Magen leer.					

	Aushebe-rung nach P.-S. Min.	Pepsin		Gesamtacid.		Freie HCl	
		Fundus	Pylorus	Fund.	Pyl.	Fund.	Pyl.
5. Sch., Hysterie	15	1:1600 (1:1000)	1:800[1] (1:400)	7,0	5,0	0	0
	30	1:12800 (1:1200)	1:6400 (1:1000)	22,5	19,5	Sp.	Sp.
	40	1:25600 (1:100000)	1:51200 (1:10000)	45,0	35,0	9,0	4,0
	50	1:51200 (1:10000)	1:100000 (1:10000)	37,0	41,0	14,5	18,5
6. Sch., Carc. ventr.	15	1:40 (0)	1:40 (0)	3,0	3,0	0	0
	30	1:40 (0)	1:40 (1:80)	7,0	5,0	0	0
	40	1:640 (1:40)	1:1280 (1:80)	14,5	8,0	0	0
	50	1:2560 (1:200)	1:2560 (1:200)	13,0	8,5	0	0
7. K., Supacid.	20	1:80	1:160	10,0	8,0	0	0
	15	1:1280	1:320	10,0	8,5	0	0
8. J., Carc. ventr.	35	1:200	1:1600	3,5	2,5	0	0
	50	1:200	1:1600	7,5	4,5	0	0
	65	1:200	1:800	12,0	11,0	0	0

Vergleicht man die Werte für Pepsin der Fälle 1—5 untereinander, so findet sich bei mittleren und hohen Werten der Pepsinwirkung folgendes Verhältnis: Stets ist zu Beginn der Verdauung im Fundus die eiweißverdauende Kraft höher als im Pylorus. Dieses Verhältnis ändert sich aber im Lauf der Verdauung (15—30 Minuten) dahin, daß die Fermentwirkung des Pylorus die des Fundus einholt, ja sogar überholt, so daß sich gegen Ende der Verdauung die Zahlenverhältnisse geradezu umkehren können; der Pylorus ist es nun, der die höheren Werte liefert.

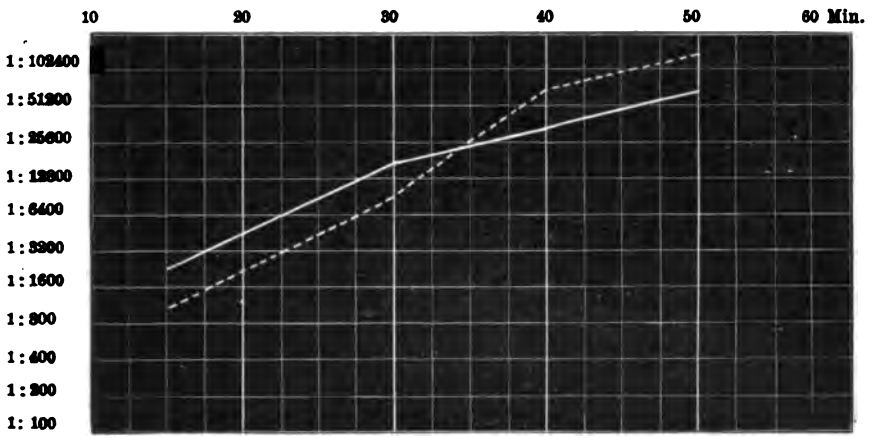
Graphisch dargestellt nähern sich die beiden Kurven der Pepsinwirkung einander immer mehr, um dann entweder auf gleicher Höhe nebeneinander weiter zu laufen, oder sich zu kreuzen.

Die angeführte Regel gilt aber nur für Fälle mit mittleren und hohen Werten der Pepsinwirkung. Namentlich bei letzteren findet sich das genannte Überkreuzen der Kurven (s. S. 571).

Abweichend verhalten sich die Fälle mit herabgeminderter Fermentwirkung, wie wir sie besonders bei An- und Subaciden, vor allem bei Magenkarzinom sehen. Auch in dieser Gruppe finden

1) Die in Klammern beigefügten Zahlen sind Labwerte.

sich Fälle, welche in ihrer Fermentwirkung dem geschilderten Typus entsprechen. Andere aber zeigen ein vollkommen willkürliches Verhalten (7 und 8). Es läßt sich hierin eine gewisse Übereinstimmung mit dem Verhalten der Säureabsonderung bei pathologisch herabgesetzter Magensaftbildung erkennen. Denn auch hier „verwischt sich das gegensätzliche Verhalten von Pylorus und Fundus in jeder Beziehung vollständig“ (Sick).



Pepsin { — Fundus. ..... Pylorus.

Bei Fall 5 und 6 konnte ich mit dem Milchpulver die Labwirkung feststellen. Die Werte bestätigen die Angabe von Blum und Fuld, daß Lab- und Pepsinwirkung parallel nebeneinander hergehen.

Die Unterschiede der Pepsinwirkung im Fundus und Pylorus sind nicht allzugroß, sowohl zu Beginn der Verdauung, als ganz besonders in den Fällen, bei denen gegen Ende der Verdauung die Pyloruswerte die des Fundus übersteigen. Diese höheren Werte im Pylorus dürften nicht auf einer intensiveren Fermentabsonderung der Pylorusschleimhaut beruhen, sondern als Additionswerte zu betrachten sein, hervorgerufen durch die vom Fundus nach dem Pylorus geschafften Digesta.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen sich kurz dahin zusammenfassen: Im Magen findet sich überall da, wo augenblicklich die Hauptmengen des Inhalts weilen, der höchste Säure- und Fermentwert, also die stärkste physiologische Einwirkung, ohne daß die Produktion der wirksamen Substanzen in allen Magenregionen in gleicher Weise ihr Maximum erreicht.

III.

Die Beobachtung, daß ein Magensaft mit stärkerem Gehalt an Salzsäure und größerer Gesamtacidität in der Regel eine bessere Eiweißzerlegung zeigte, als bei niederen Säurewerten, ließ bezüglich des Zusammenwirkens von Säure und eiweißverdauendem Ferment die Frage entstehen, ob eine Vermehrung des Säuregehaltes allein die Pepsinwirkung steigern könnte. In der Literatur fand ich keine entsprechende Auskünfte. Von anderen Gesichtspunkten aus hat Müller[1]) (Wien) den Einfluß der Salzsäure auf die Eiweißverdauung studiert. Er legt aber das Hauptgewicht nicht auf das mehr oder minder reichliche Vorhandensein der freien Salzsäure, sondern auf das Verhältnis der freien zur gebundenen Säure. Nach Schütz[2]) ist freie Salzsäure zur Verdauung überhaupt nicht nötig; „die Verdauung verläuft aber in desto größerem Umfange, je mehr Salzsäure sezerniert wird".

Zur Untersuchung der oben gestellten Frage schlug ich unter Benutzung der beschriebenen Untersuchungsmethode auf Pepsin folgenden Weg ein:

Es wurde in mehreren parallelen Reihen ein Teil des gleichen Magensaftes fortlaufend verdünnt. Die Konzentration der als Verdünnungsflüssigkeit benutzten Salzsäure war in jeder Reihe verschieden. Es wirkte also dieselbe Pepsinmenge bei verschieden starker Säurekonzentration. Es ließ sich so durch Feststellung der Verdünnungen, bis zu denen das Karminfibrin in den einzelnen Reihen gelöst wurde, (durch Ermittlung der Grenzwerte in der früher besprochenen Weise) der Einfluß der verschiedenen Salzsäurekonzentrationen auf die eiweißverdauende Kraft des Pepsins ermitteln. Die Salzsäure des Magensaftes selbst konnte hierbei vernachlässigt werden, weil ihre Menge gänzlich gegen die der Verdünnungsflüssigkeit zurücktrat.

Grenzwerte der Pepsinwirkung unter dem Einfluß verschieden starker Säurekonzentrationen.

1. 26jähriger Mann, P.-F. nach 30 Min. HCl-Spur, Gesamtacid. 83,5.

HCl-Konzentr. in der Verdünnungsflüssigkeit	0,18%	0,36%	0,73%	1,82%	3,65%
Nach 10 Minuten	1:640	1:80	1:20	0	0
„ 15 „	1:640	1:160	1:20	0	0
„ 25 „	1:1280	1:320	1:20	0	0
„ 35 „	1:2560	1:640	1:40	0	0
„ 60 „	1:20840	1:2560	1:40	0	0
„ 75 „	1:20840	1:2560	1:40	0	0

1) Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. 88.

2) Schütz, Wiener klin. Wochenschr. 1907, 44.

2. 40jähriger Mann, P.-F. nach 30 Min. HCl 36, Gesamtacid. 42.

HCl-Konzentration in der Verdünnungsflüssigkeit	0,18 %	0,36 %	0,73 %	1,82 %
Nach 10 Minuten	1:160	1:80	0	0
„ 20 „	1:160	1:80	0	0
„ 40 „	1:1280	1:640	1:40	0
„ 50 „	1:5120	1:1280	1:80	0
„ 75 „	1:40900	1:10240	1:320	0

3. 35jähriger Mann, P.-M. nach 3 Std. 37,5 HCl, 84,5 Gesamtacid.

	0,09 %	0,18 %	0,36 %	0,73 %	1,82 %
Nach 20 Minuten	1:80	1:80	1:80	0	0
„ 30 „	1:160	1:160	1:80	0	0
„ 45 „	1:20480	1:640	1:80	0	0
„ 65 „	1:20480	1:1280	1:160	0	0

4. 20jähriges Mädchen, P.-F. nach 30 Min. 20,5 HCl, 62 Gesamtac.

	0,09 %	1,18 %	0,36 %	0,73 %
Nach 10 Minuten	1:640	1:320	1:80	1:40
„ 20 „	1:5160	1:320	1:80	1:40
„ 30 „	1:5160	1:320	1:80	1:40
„ 50 „	1:10320	1:640	1:160	1:40
„ 65 „	1:20640	1:1280	1:320	1:40

5. P.-F. nach 30 Min. HCl 15, Gesamtacid. 40.

	0,45 % [1])	0,09 %	0,18 %		
Nach 20 Minuten	1:40	1:40	1:20		
„ 35 „	1:160	1:80	1:40		
„ 45 „	1:320	1:80	1:80		
„ 60 „	1:320	1:160	1:160		
„ 80 „	1:320	1:320	1:320		
„ 90 „	1:640	1:640	1:320		
„ 100 „	1:1280	1:640	1:320		

Die Erwartung, daß eine Vermehrung des Säuregehaltes zu einer entsprechend stärkeren Pepsinwirkung führen würde, erfüllte sich nicht; vielmehr trat das gerade Gegenteil ein. Verfolgt man den Verdauungsvorgang bei Versuchsbeispiel 1, so findet in der Reihe mit der 3,6 %igen und 1,8 %igen HCl als Verdünnungsflüssigkeit überhaupt gar keine verdauende Wirkung statt. Während in der Reihe mit 0,73 %iger HCl bereits nach 10 Minuten eine Pepsinwirkung zu bemerken ist. Noch günstiger liegen die Verhältnisse in den Reihen mit 0,18 und 0,36 %iger Salzsäure. Diese Überlegenheit der verdauenden Kraft unter dem Einfluß schwächerer

1) Versuche mit einer schwächeren Säure als 0,045 % hielt ich nicht für angängig, da diese keine Reaktion auf Kongopapier und Günzburg'sches Reagenz mehr gab.

Säuren hält den ganzen Versuch über an und liefert am Ende der Verdauung bedeutend höhere Grenzwerte als bei stärkeren Säurekonzentrationen. Derselbe Vorgang wiederholt sich in allen folgenden Beispielen.

Daß bei Zusatz von 3,65 %iger und 1,82 %iger Salzsäure überhaupt keine Verdauung des Eiweißes zu bemerken war, mag seine Ursache darin haben, daß bekanntlich die Wirkung der Fermente von konzentrierten Lösungen gehemmt und nicht gefördert wird. Schaltet man auch die Reihen mit höher konzentrierter Säure aus, so wird man beim Überblicken der Tabellen doch den Eindruck gewinnen, daß die Verstärkung der Säure keineswegs die peptische Kraft eines Verdauungsgemisches steigert.

Eine Kontrolle der vorangehenden Versuche wurde durch Umkehrung der Versuchsanordnung ermöglicht. Statt Magensaft mit Salzsäure zu verdünnen wurde Salzsäure mit einer stets zunehmenden Menge Magensaft verdünnt. Um die Säure des Magensaftes auszuscheiden, wurde er vorher neutralisiert. Auch hierbei wurden mehrere Reihen angesetzt. Die Konzentration der Salzsäure war in jeder Reihe wieder eine andere. So konnte auch hier durch Vergleich der einzelnen Reihen die verdauende Wirkung des Pepsins unter dem Einfluß verschieden starker Säuren beobachtet werden.

Indem 3,6 %ige, 1,8 %ige, 0,72 %ige, 0,36 %ige Salzsäure absteigend verdünnt wurde (1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, usw.), entstand folgende Skala:

1. 3,6 % — 0,18 % — 0,09 % — 0,45 % — usw.
2. 1,8 % — 0,9 % — 0,45 % — 0,225 % — usw.
3. 0,72 % — 0,36 % — 0,18 % — 0,09 % — usw.
4. 0,36 % — 0,18 % — 0,09 % — 0,045 % — usw.

In den folgenden Beispielen geben die Zahlen diejenige Salzsäurekonzentration an, bei welcher nach einer bestimmten Zeit Eiweißverdauung eintrat:

6. 26jähriger Mann, P.-F. nach 30 Min. HCl-Spur, Gesamtac. 83,5.

HCl-Konzentration in der Verdünnungsflüssigkeit	3,6 %	1,8 %	0,72 %	0,36 %
Nach 10 Minuten	0,225 %	0,112 %	0,09 %	0,09 %
„ 20 „	0,05	0,112	0,09	0,09
„ 30 „	0,05	0,112	0,09	0,09
„ 90 „	0,05	0,112	0,045	0,09

7. 40jähriger Mann, P.-F. nach 30 Minuten. HCl 36, Gesamtac. 42.

Nach 10 Minuten	0	0	0	0
„ 20 „	0	0	0	0
„ 40 „	0,112 %	0,112 %	0,18 %	0,09 %
„ 60 „	0,112 %	0,112 %	0,18 %	0,09 %

8. 35jähriger Mann P.-M. nach 3 Std. HCl 37,5, Gesamtacid. 34,5.

HCl-Konzentration in der Verdünnungsflüssigkeit	3,6%	1,8%	0,72%	0,36
Nach 40 Minuten	0	0	0	0,18%
„ 50 „	0	0	0	0,09
„ 70 „	0	0	0,18%	0,09
„ 80 „	0,225%	0,225%	0,09	0,09
„ 110 „	0,112	0,112%	0,09	0,09

9. 20jähriges Mädchen, P.-F. nach 30 Min. HCl 20,5 Gesamtacid. 62,5.

Nach 20 Minuten	0,45% bis 0,05%	0,45% bis 0,09%	0,36% bis 0,09%	0,18% bis 0,09%
„ 40 und 60 Min. dasselbe.				

Die Kontrollversuche zeigen, daß auch bei dieser Anordnung eine Verstärkung der Pepsinwirkung unter dem Einfluß höherer Säurekonzentrationen nicht nachweisbar war. In sämtlichen Reihen tritt die Verdauung erst ein, wenn die HCl-Konzentration eine gewisse Verdünnung erreicht hat.

Ein Vergleich der 4 Reihen eines Versuches untereinander zeigt, daß der Eintritt der peptischen Wirksamkeit stets bei annähernd gleicher Säurestärke stattfindet. Zum Beispiel bei 6 und 7 bei rund 0,1 % bis 0,2 %, bei 8 bei 0,2 %. Innerhalb dieser Grenzen kann die Verdauung ihr Optimum finden (7). In anderen Fällen läßt sich aber auch bei niederen Graden von HCl-Konzentration eine peptische Wirkung erkennen (z. B. Versuch 8 untere Grenze bei rund 0,1, Versuch 6 und 9 untere Grenze bei 0,05 bis 0,1 %). Auch für die unteren Grenzen des Verdauungsoptimums läßt sich beim Vergleich der 4 Reihen eines Versuches eine ziemlich weitgehende Übereinstimmung nachweisen.

Die Resultate der vorliegenden Versuche lassen sich dahin zusammenfassen: Die Verstärkung der Säurekonzentration eines Magensaftes ruft keine Steigerung seiner verdauenden Kraft hervor, sondern hemmt sie vielmehr. Die Versuche 1—5 weisen darauf hin, daß auch bei recht niederem Gehalt an Säure Verdauung stattfinden kann und zwar um so mehr, je verdünnter der Magensaft, d. h. die Pepsinkonzentration ist.

Es scheint demnach das optimale Verhältnis zwischen Pepsin und Säure kein festes zu sein, sondern eine Beweglichkeit in dem Sinne zu zeigen, daß bei geringen Pepsinmengen geringe Säurekonzentrationen die besten Vorbedingungen für eine ausgiebige Verdauung schaffen.

Daß das Pepsin und die Salzsäure in einem bestimmten Verhältnis stehen müssen, dafür sprechen die Versuche 6—9. Denn in sämtlichen Reihen eines einzelnen Versuches weisen die zur Erzeugung einer verdauenden Wirkung nötigen Säuregrade eine weitgehende Übereinstimmung auf.

Zusammenfassung.

I. Die Grützner'sche Karminfibrinmethode gibt auch für die ärztliche Praxis verwertbare Resultate, wenn man, anstatt sich der kolorimetrischen Methode zu bedienen, feststellt, bis zu welchem Grad von Verdünnung des Magensaftes das Fibrin noch gelöst wird.

II. Durch fraktionierte Magenausheberung nach der Sick'schen Methode läßt sich nachweisen, daß sowohl die Fundus- als auch die Pylorusschleimhaut des Menschen eiweißverdauendes Ferment sezernieren. Die letztere sondert bei Mägen, die normale oder erhöhte Pepsinwirkung zeigen, Pepsin in geringerem Maße ab, als die Fundusschleimhaut. Bei pathologisch herabgeminderter Fermentwirkung kann sich dieses Verhalten von Pylorus- und Fundusschleimhaut verwischen.

III. Das optimale Verhältnis zwischen Pepsin und Säure scheint kein festes zu sein, sondern eine Beweglichkeit in dem Sinne zu zeigen, daß bei geringen Pepsinwerten geringe Säurekonzentrationen die besten Vorbedingungen für ausgiebige Verdauung schaffen.

Herrn Privatdozent Dr. Sick, jetzigem Direktor der inneren Abteilung des Katharinenhospitals in Stuttgart, sage ich für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und die tatkräftige Unterstützung bei der Ausarbeitung derselben meinen ergebensten Dank.

XXXIII.

Aus der k. k. Universitätskinderklinik in Wien (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Theodor Escherich).

Schleifenbildung in polychromatischen und in basophil gekörnten roten Blutkörperchen.

Von

Dr. Erich Sluka.

(Mit Tafel IX.)

Für Einschlüsse in roten Blutkörperchen, die deutliche Basophilie zeigen, gibt es, wenn wir von den Blutparasiten und den Umwandlungen, die das Hämoglobin durch diese erfährt, absehen, nur zwei Deutungsmöglichkeiten. Entweder gehören diese Gebilde dem Kerne oder dem Cytoplasma an.

Bei der Untersuchung des Blutes anämischer Kinder nun fand ich derartige Einschlüsse in den roten Blutkörperchen, doch betraf diese Veränderung nur das Protoplasma polychromatischer oder basophil gekörnter Erythrocyten, nie das normal gefärbter, also orthochromatischer Roter.

Da nur die polychromatischen und basophil gekörnten Roten Träger dieser Gebilde sind, können wir die so viel umstrittene Frage, an welche Stelle in der Entwicklungsreihe die so veränderten Erythrocyten einzureihen sind, nicht umgehen. Ist die Polychromatophilie und basophile Körnelung der Roten ein Zeichen ihrer Jugendlichkeit oder sind beide Veränderungen Alterserscheinungen?

Die Polychromatophilie ist zuerst von Ehrlich beschrieben worden, und schon der Name — anämische oder polychromatische Degeneration —, den er dieser Veränderung der Roten gab, kennzeichnet die Stellung, die Ehrlich ihnen zuwies. Der Erste, der gegen diese Auffassung Widerspruch erhob, war Gabritschewski. Er sprach nämlich die polychromatischen Scheiben nicht als absterbende Gebilde an, sondern hielt sie für junge Elemente und stützte sich darauf, daß die meisten kernhaltigen Roten Poly-

chromatophilie des Zellprotoplasmas zeigen. Askanazy, der sich dieser Meinung vollinhaltlich anschloß, fand nun im Knochenmarke einer durch Resektion nach Empyem gewonnenen Rippe eine große Zahl der Erythrocyten polychromatophil, obwohl sich der Patient eines vorzüglichen Allgemeinbefindens erfreute, und heute sind die meisten Autoren der gleichen Ansicht, daß die Polychromatophilie der Ausdruck der Jugendlichkeit der roten Blutzellen sei. Nur wenige, wie Ehrlich und Grawitz halten noch daran fest, daß diese färberische Veränderung des Protoplasmas doch auch unter der Einwirkung von Giften und sonstigen Schädigungen, also als Zeichen der Degeneration auftreten können, wenn sie auch für die Mehrzahl der Fälle die Erklärung der Jugendlichkeit der Zellen gelten lassen.

Auf die basophile Körnelung der Roten hat zuerst Askanazy hingewiesen. Er hat sie als Endstadium der Karyorrhexis dargestellt, bald darauf beobachtete Lazarus dieselbe Veränderung und faßte sie auch so wie Askanazy als Kernzerfall auf. Klein trat aber schon damals dafür ein, daß die Erythrocyten, welche Polychromatophilie und basophile Körnelung zeigen, völlig gesunde junge Elemente seien und mit einer Degeneration sicher nichts zu tun hätten. Grawitz aber stützte sich auf die klinische Beobachtung, daß die Granulierung der Roten ein fast regelmäßiger Befund bei Bleivergiftung sei, sprach daher diese Veränderung als ein Symptom der Degeneration des Protoplasmas an und dieser Auffassung schlossen sich bald die meisten Forscher an.

Es stehen sich also zwei Meinungen schroff gegenüber. Die basophile Granulierung des Protoplasmas ist das Endstadium der Karyorrhexis, ein degenerativer Prozeß des Zelleibes; die basophile Granulierung ist ein Phänomen der Jugendlichkeit der Zelle, ein regenerativer Prozeß des Zelleibes. Gegen die erste Erklärung sprechen gewichtige Gründe. Ein direkter Übergang zwischen den Kerntrümmern und der Protoplasmakörnelung läßt sich nicht feststellen. Die Körnelung findet sich in mitotischen Erythrocyten, oft liegen die Körnchen neben dem intakten Kerne, oft sind sie die einzige Blutveränderung ohne Anwesenheit von Erythroblasten. Sie sind nie im Knochenmarke anzutreffen.

Diesen Erwägungen konnte sich auch Askanazy nicht verschließen und so gab er seine ursprüngliche Meinung — die Körnelung ist ein Produkt des Kernzerfalles — auf; doch nur insoweit, daß er die Granulationen der Erythrocyten nicht mehr durch Kernzertrümmerung hervorgehen läßt, sondern sie für Bestandteile des

Protoplasmas hält, die aber im Einklange mit seiner früheren Ansicht nicht degenerativ sondern regenerativ zu deuten sind.

Er begründet seine Meinung damit, daß die basophile Körnelung nie ohne gleichzeitige Polychromatophilie einhergehe, daß sie sich nur selten in ganz orthochromatischen Blutscheiben findet und kommt so zu dem Schluß, auch die gekörnten roten Blutkörperchen als jugendliche Formen aufzufassen. Auffallend ist es nur, daß wir die basophile Körnelung nie an den roten Blutkörperchen des Knochenmarks beobachten können, auch nicht dann, wenn gekörnte Rote in großer Zahl im zirkulierenden Blute vorhanden sind. Wir können uns nur mit der Erklärung begnügen, daß die polychromatophilen Roten durch irgend eine Veränderung des Blutplasmas erst in der Zirkulation in basophil gekörnte Erythrocyten umgebildet werden, wofür auch die fließenden Übergänge, die uns von den Polychromatophilen zu den basophil gekörnten Roten führen, sprechen würden.

Die Ergebnisse der neuesten Forschung also bezüglich der Polychromatophilie und der basophilen Körnelung der Roten lassen sich in diese beiden Sätze zusammenfassen. Die Polychromatophilie ist der Ausdruck der Jugendlichkeit des roten Blutkörperchens. Die basophile Körnelung ist ein mit der Polychromatophilie identisches Phänomen.

Eine wesentliche Stütze findet diese Auffassung durch meinen Befund, den ich an drei Fällen von Kinderanämie erheben konnte. Es handelte sich in allen diesen Fällen um das wohlcharakterisierte Krankheitsbild der Anaemia splenica und in aller Kürze will ich jetzt die Krankengeschichten und den Blutbefund bringen.

1. Fall. 10 Monate alter Knabe, seit jeher blaß. Keine wesentliche Drüsenschwellung. Die Milz reicht bis zur Symphyse, ist derb. Die Leber überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger.

2. Fall. Einjähriger Knabe, seit jeher blaß. Spärliche kleine Drüsen im Kieferwinkel und seitlich am Halse. Die Milz reicht 3 Querfinger über das Poupart'sche Band, nach rechts bis zur Mittellinie. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger.

3. Fall. Zweijähriger Knabe, von Geburt an blaß, keine Drüsenschwellung. Die Milz reicht bis zur Spina ant. sup., nach rechts bis zur Mittellinie. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger.

Der Blutbefund der 3 Fälle:

Fall	Zahl der Roten	F. I.	Zahl der Weißen	Neutrophile Polynucleäre	Myelocyten	Ungranulierte Mononucleäre	Zahl d. kernhalt. Roten in cmm
I	3 000 000	0,81	18 000	34 %	7 %	59 %	ca. 1000
II	2 000 000	1,0	5 000	38	1	61	„ 150
III	3 400 000	0,8	20 000	30	12	58	„ 2000

Es finden sich nun durchwegs in den polychromatischen und basophil gekörnten, teils runden, größtenteils aber ovalen oder unregelmäßig begrenzten Blutkörperchen scharf gezeichnete, zartfädige Gebilde von geschlossenen Figuren, also Kreis-, Pessar- und Achterform, oder von unregelmäßigen Schleifen, die Anfang und Ende deutlich erkennen lassen und oft den Violinschlüssel oder das &-Zeichen nachahmen. In vielen Fällen finden sich von diesen Schleifen nur mehr Reste, ein Faden quer durch den Zelleib oder mehrere kleine Fädchen, selten ein unregelmäßiges Netzwerk.

Welchen Zellbestandteilen nun gehören diese Einschlüsse an, dem Zellprotoplasma oder dem Kerne?

Wir könnten den Kern überhaupt nicht in den Kreis unserer Erwägungen ziehen, wenn wir nicht die Polychromatophilie und basophile Körnelung als Jugendform, also als ein Stadium nahe der Entkernung des Erythroblasten ansehen dürften.

Daß Veränderungen, die dem Protoplasma angehören, immer die gleichen so scharf gezeichneten Formen annehmen, wäre nicht leicht zu erklären. Viel näher liegt es wohl, diese fädigen Gebilde mit einem in allen Zellen vorgebildeten Bestandteile, mit dem Kern oder mit einem Rest von diesem in Zusammenhang zu bringen. Dafür spricht auch das färberische Moment und die nähere Betrachtung des roten Blutbildes überhaupt.

Nach Jenner färben sich diese Einschlüsse schlecht. Gar nicht konnte ich sie bei der Triacidfärbung darstellen. Um so deutlicher aber, scharf und farbenprächtig bei der Giemsa-Romanowskyfärbung im Farbentone des Kernes, also rotviolett in graublau gefärbtem polychromatischem Protoplasmaleibe und nicht exquisit basophil.

Die basophilen Nucleinsäuren finden sich im chromatischen Kerngerüste in Verbindung mit Eiweißkörpern, welche Verbindungen als Nucleoproteide bezeichnet werden, Stoffen von nicht exquisiter Basophilie. Dadurch unterscheiden sich gerade bei Giemsa-Romanowskyfärbung die Körnchen im Protoplasma aufs deutlichste vom Kern oder seinen Resten. Die Kernbestandteile färben sich eben rotviolett, die übrigen basophilen Substanzen im Protoplasmaleibe aber tief dunkelblau. Am markantesten zeigt sich dieser färberische Unterschied, wenn sich beide Substanzen in einer Zelle vereint vorfinden, also wie in unserem Fall, die rotviolette Schleife neben den tiefblauen Granulationen des Cytoplasmas.

Schon im Nativpräparate unterscheiden sich tinktorell Kernreste und Protoplasmakörnelung bei der Behandlung mit den einzelnen Farbstoffen. Erstere nehmen die Farbe rasch auf, die Proto-

plasmakörnchen aber bleiben ungefärbt. Recht deutlich konnte ich das im Leukocytenzählpräparate sehen, bei Färbung mit Gentianaviolett; die basophile Körnelung des Cytoplasmas konnte ich nie darstellen, wohl aber fielen mir Punkte und fädige Gebilde in den polychromatischen Roten der genannten Fälle auf, die bei einiger Phantasie schon bei dieser kleinen Vergrößerung wie kleine Rädchen oder wie Kreise in rotem Farbentone zur Darstellung kamen.

Wollen wir nun den genetischen Zusammenhang dieser Einschlüsse mit dem Kerne herstellen, so müssen wir uns noch kurz mit der Frage beschäftigen, wie sich der Erythroblast überhaupt entkernt.

Nach Kölliker-Neumann's Anschauung schwindet der Kern nur durch intracellulären Kernschwund, nach Rindfleisch nur durch Kernaustritt. Einen vermittelnden Standpunkt hat Ehrlich eingenommen, der für den Normoblasten den Kernaustritt, für den Megaloblasten den intracellulären Kernschwund als Entkernungsmodus annimmt. Die jüngeren Forscher neigen wieder zur Auffassung Kölliker's hin, so Israel und Pappenheim.

Sie haben die Entkernung der Säugetiererythroblasten an frischem Blute mit Vermeidung jeglicher mechanischer Läsion, an Schnitten von Föten, die mit den Eihäuten vorsichtig aus dem Uterus herausgenommen wurden und an Deckglaspräparaten studiert. Nie sahen sie Kerne, die eben im Begriffe waren die Zelle zu verlassen, immer nur fanden sie Übergänge von Roten mit deutlichen Kernen über solche mit nur diffusen matten Kernschatten zum normalen Erythrocyten. Die wenigen gefundenen freien Kerne konnten die Annahme an eine Entkernung durch Kernaustritt nicht stützen. Wohin sollten die Kerne der vielen kernlosen Blutkörperchen geschwunden sein?

Zu einem ähnlichen Resultate kommt Bettmann, der das Blut und das Knochenmark von Kaninchen nach der Einwirkung von Arsen untersuchte. Er fand sehr viele kernhaltige Rote im zirkulierenden Blute, besonders aber erwähnt er den Reichtum des Knochenmarkes an Erythroblasten. Er hatte so leicht Gelegenheit die Art der Entkernung der Roten zu verfolgen und kam auch auf diesem Wege zur Bestätigung der Kölliker-Neumann'schen Ansicht. Er sieht alle Stadien der Entkernung der Roten durch intracellulären Kernschwund von Normoblasten bis zum reifen Erythrocyten, er beschreibt Zellen, die einerseits eine unregelmäßige Verteilung des Chromatins zeigen und so deutliche Radfiguren bilden, andererseits wieder solche mit einem gleichmäßigen schattigen Kern,

bei dem sich oft das Chromatin ganz an die Kernperipherie zurückgezogen hat.

Diesen Beobachtungen intracellulären Kernschwundes an den roten Blutkörperchen stehen analoge Beobachtungen zur Seite, die sowohl bei der physiologischen als auch bei der pathologischen Entkernung anderer Zellen des tierischen Organismus gemacht wurden.

So sieht Pfitzner an den Epithelzellen in der äußersten Schichte der Wangenschleimhaut, also an Zellen, die sich im Stadium der physiologischen Alterung befinden, den Zellkern wohl noch deutlich scharf konturiert, seine Färbbarkeit hat er aber schon wesentlich eingebüßt. Die Randschicht des Chromatingerüstes ist noch erhalten, die chromatische Substanz im Innern des Kernes aber ist nur mehr in Spuren zu finden.

Die eingehendsten Untersuchungen haben der Frage der regressiven Veränderung des Kernes Schmaus und Albrecht gewidmet. Als Untersuchungsobjekt dienten ihnen Nierenzellen, die sie der anämischen Nekrose unterwarfen. Auch sie kennen den Ausgang der Kerndegeneration mit Chromatinschwund. Der Vorgang leitet sich mit einer Umlagerung des Chromatins ein und sie nennen diesen Prozeß den chromatokinetischen. Je nachdem sich das Chromatin nur an der Kernoberfläche und in der Kernwand ansammelt oder die Chromatinvermehrung im Innern der Zelle erfolgt, unterscheiden sie die Kernwandhyperchromatose von der Gerüsthyperchromatose, betonen aber, daß der Prozeß der Hyperchromatose sich hauptsächlich an der Kernmembran abspiele. Im weiteren Verlaufe wird der Kern vom Chromatin vollständig entblößt, und es finden sich die letzten Spuren nur mehr in der Kernwand und im Innern der Zelle bis auch diese gänzlich schwinden. An diesem so schrittweise achromatisch gewordenen Kerne gehen noch Umformungen der Struktur vor und ihnen ist es zuzuschreiben, daß Kern- und Zellstruktur bald keinen Unterschied mehr aufweisen, daß die Zelle kernlos erscheint.

Diese Ergebnisse über den intracellulären Kernschwund sowohl auf dem Gebiete der Physiologie als auch dem der Pathologie — sagt ja doch Virchow, daß die pathologischen Prozesse keine spezifischen sind, daß vielmehr für sie Analogien in dem normalen Leben bestehen — berechtigen uns, diese Schleifen in den Roten als Produkte der Kernwandhyperchromatose, also als ein Stadium des intracellulären Kernschwundes aufzufassen.

Es gelang mir auch Übergänge einerseits von kernhaltigen Roten bis zu diesen fädigen Gebilden, andererseits von diesen zu

polychromatischen Roten herzustellen. Das Kerngerüst wird zuerst chromatinärmer, die Gerüstbälkchen immer zarter, die Lücken, die von oxyphilem Kernsafte erfüllt sind, vergrößern sich und oft konnte ich als Reste des Kerngerüstes nur mehr die Kernwand und mehrere zarte Radien beobachten. Die Struktur des Kernes war, wenn auch die Aufnahme von Kernfarbstoff nur mehr spärlich erfolgte, von der Protoplasmastruktur noch deutlich zu unterscheiden, schließlich büßte aber auch die Kernwand ihr Chromatin ein, oft schon zu einer Zeit, zu der die Umlagerung in der achromatischen Kernsubstanz noch nicht erfolgt war, so daß ich Zellen zu Gesichte bekam, in denen sich der Kern nur dadurch verriet, daß er sich durch seine Struktur und seine Blässe vom übrigen Zellprotoplasma abhob. Das war aber nicht die Regel für den endgültigen Chromatinschwund. Gewöhnlich war der Ausgleich in der Struktur von Kern und Protoplasma schon erfolgt, die Kernmembran aber noch deutlich zu sehen, es lag der rotviolette Ring, die rotviolette Schleife in einer gleichstrukturierten und gleichmäßig gefärbten Zelle.

Diese Form war die häufigste. Ich konnte oft in einem Gesichtsfelde 2—3 polychromatische Rote einstellen, welche die beschriebenen Einschlüsse beherbergten. Doch nicht bei jeder Blutuntersuchung waren so gekennzeichnete Polychromatophile nachzuweisen, mir fiel sogar auf, daß ich sie nur immer dann in größerer Menge beobachten konnte, wenn das Allgemeinbefinden und Hand in Hand damit der Blutbefund eine Verschlechterung erfuhr.

Ich bin also angewiesen, diese Einschlüsse als Produkte eines rege arbeitenden Knochenmarkes anzusprechen, möchte aber auch der Erklärung Raum geben, daß sich diese Kernfiguren erst im zirkulierenden Blute aus den kernhaltigen Roten infolge einer besonderen Beschaffenheit des Blutplasmas bilden könnten. Für diese Auffassung spräche auch die Tatsache, daß sich um so mehr Kernwandreste einschließende Polychromatophile vorfanden, je weniger Kernhaltige das Blut enthielt.

Ich glaubte als Erster diesen auffallenden Befund erhoben zu haben und demonstrierte ihn auch in dieser Meinung in der hiesigen Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde im Januar 1908. Dozent Türk erwähnte aber gleich bei der Debatte, daß er diese Veränderungen zum ersten Male schon vor zwei Jahren, auch bei einem 19 Monate alten Kinde mit Anaemia splenica, beobachtete und sie sich auch als Kernwandreste zurechtlegte, ohne aber diesen Befund zu veröffentlichen. In jüngster Zeit erst fand er die gleichen

Gebilde auch in Präparaten zweier Fälle von myelogener Leukämie, die nach Leihschmann gefärbt waren.

Erst bei Abschluß dieser meiner Publikation kam mir Schleip's Arbeit zur Kenntnis, die regelmäßige Ringfiguren, Schleifenformen oder bizarr gestaltete Gebilde besonders in polychromatischen, zum Teil aber auch in normal gefärbten Roten im Blute von perniciösen Anämien, chronischen Bleivergiftungen, schweren sekundären Anämien, bei einer akuten Leukämie und einer Pseudoleukämie beschreibt. Seine Erklärung für diese Ringformen stimmen vollständig mit meiner Darstellung überein, seine Abbildungen decken sich gänzlich mit meinen. Schleip erwähnt einer Publikation Cabot's, der den gleichen Blutbefund bei der Phosphorvergiftung erheben konnte. Leider stand mir Cabot's Publikation nicht zur Verfügung.

Resumé. Das Vorhandensein von Kernwandresten in Polychromatophilen und basophil gekörnten Roten beweist, daß beide Phänomene keinem Degenerations- sondern vielmehr einem Regenerationsprodukte entsprechen.

Die Polychromatophilie und die basophile Körnelung steht in der Entwicklungsreihe der Roten auf der gleichen Stufe.

Der Nachweis von Kernwandresten ist eine Stütze mehr für die Annahme des intracellulären Kernschwundes bei der Entkernung der Roten.

Literaturverzeichnis.

1. Askanazy, Zeitschr. für klin. Medizin Bd. 64.
2. Bettmann, Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie Bd. 23.
3. Cabot, Journal of Medical Research 1903.
4. Israel und Pappenheim, Virchow's Archiv Bd. 143.
5. Pfitzner, Virchow's Archiv Bd. 103.
6. Schleip, Deutsches Archiv für klin. Medizin Bd. 91.
7. Schmaus und Albrecht, Virchow's Archiv Supplementheft Bd. 138.
8. Türk, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde. Wien 1908, Heft 2.

XXXIV.

Aus der inneren Abteilung von Dr. med. T. Dunin im Krankenhause Kindlein Jesu in Warschau.

Studien über die Hydrämie bei Nephritis.

Von

Mieczyslan Halpern,
Assistent der Abteilung.

Indem die meisten Autoren mit dem Namen Hydrämie die Verwässerung des Serums resp. des Plasmas bezeichnen, wird dieser Ausdruck andererseits für den verminderten Trockengehalt des Gesamtblutes gebraucht (Stintzing[1]), Biernacki[2]), Bruner[3])). Immermann[4]) unterscheidet noch den Begriff Hypalbuminose, oder vielmehr Hypalbuminämie (v. Jaksch[5])) von dem Begriffe Hydrämie, indem er mit dem ersten Namen die Zustände von primärer Verminderung des Eiweißgehaltes im Blute bezeichnet, mit dem zweiten dagegen diejenigen, bei denen der vergrößerte Wassergehalt des Blutes das Primäre darstellt. Vollständig richtig ist aber die Meinung von Hammerschlag[6]), daß diese Unterscheidung überflüssig ist, da wir selten diese beiden Zustände voneinander trennen resp. unterscheiden können. v. Noorden[7]) wendet in seinem letzten Buche den Namen Hydrämie ebenfalls vorwiegend für die Verwässerungszustände des Serums an. Solche Auffassung scheint bei den

1) Stintzing, Zur Blutuntersuchung. Verhandl. d. XII. Kongr. f. innere Medizin 1893.

2) Biernacki, Untersuchungen über die chronische Blutbeschaffenheit bei pathol. insbes. bei anämischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24.

3) Bruner, Über den Wassergehalt und Alkaligehalt des Blutes bei Nephritis und Urämie. Zentralbl. f. innere Med. 1898.

4) Immermann, cit. nach Hammerschlag (s. unten).

5) v. Jaksch, Über den N-Gehalt der roten Blutzellen des gesunden und kranken Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24.

6) Hammerschlag, Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21.

7) v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels Bd. I 1906.

meisten Autoren darin den Grund zu finden, daß man den Begriff Hydrämie von demjenigen der Anämie zu unterscheiden sucht, da doch jede Verminderung der Blutkörperchenzahl wegen der relativen Wasserarmut dieses Blutbestandteils ebenfalls zur Verminderung des Trockengehalts des Blutes führt.

Doch ist meiner Meinung nach solche Auffassung nicht richtig. Wenn wir den Namen Hydrämie für die Verwässerung ausschließlich des Serums gebrauchen, dann finden wir keinen entsprechenden Namen für diejenigen Zustände, bei denen das Gesamtblut wasserreicher wird, abgesehen von dem Verhalten des Plasmas resp. des Serums. Deshalb müssen wir mit dem Namen Hydrämie in Übereinstimmung mit Stintzing und Biernacki sowie mit der philologischen Deutung dieses Wortes alle diejenigen Zustände bezeichnen, bei denen das Gesamtblut mehr Wasser als normal enthält, unabhängig davon, was für Ursachen diese Verwässerung hervorgerufen haben. Auf diese Weise werden wir, glaube ich, diejenigen Mißverständnisse und Unklarheiten vermeiden können, die in den Arbeiten über Hydrämie manchmal zu finden sind. Außerdem können wir aber die Verwässerung des Serums resp. des Plasmas mit dem Namen „Hydroplasmie", die Verwässerung der Blutkörperchen mit dem Namen „Hydrocytämie" bezeichnen.

Die Tatsache, daß wir im Verlaufe von Nephritis mit der Verwässerung des Blutes zu tun haben können, ist schon sehr lange bekannt und zwar zuerst von Bostock[1]), einem Freunde Bright's, festgestellt worden. Später beschäftigten sich mit dieser Frage mehrere Autoren[2]) und kamen alle zu demselben Resultat. Ich selbst[3]) hatte schon Gelegenheit dieses Thema zu berühren und zwar in einer meiner früheren Arbeiten, die über das Verhalten von Chloriden bei Nephritis handelte.

Selbstverständlich kann die Hydrämie in verschiedenen Stadien der Erkrankung sowie in verschiedenen Krankheitsfällen sehr verschieden sein. Abgesehen aber davon, was für Ursachen als primum movens die Hydrämie bei Nephritis hervorrufen, möchte ich hier

---

1) Citiert nach Strauß, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. Berlin 1902

2) Ich verweise in dieser Beziehung auf die oben citierte Arbeit von H. Strauß. Mit einzelnen Arbeiten werden wir noch weiter Gelegenheit haben näher bekannt zu werden.

3) M. Halpern, Beitrag zur Frage des Verhaltens der Chloride im Körper, ihrer Beziehung zur Ödembildung und ihre Bedeutung für die Diätetik bei Nephritis. Salkowski's Festschrift. Berlin 1904.

nur die Frage berühren, welchen Veränderungen im Sinne der Verwässerung die einzelnen Blutbestandteile, d. i. das Plasma und die Blutkörperchen, unterliegen, welchen Charakter die einzelnen Hydrämiefälle besitzen. Theoretisch können wir vermuten, daß auf die Verarmung des Blutes an Trockenrückstand einerseits die Verwässerung des Plasmas, d. h. die Hydroplasmie, andererseits die Verwässerung der Blutkörperchen, d. h. die Hydrocytämie, und schließlich diese beiden Faktoren gleichzeitig von Einfluß sein können. Außerdem können wir, wie bekannt, im Verlaufe von Nephritis mit echter Anämie zu tun haben (v. Noorden[1]), d. h. mit der Verminderung der Blutkörperchenzahl, was seinerseits ebenfalls den Trockenrückstand des Gesamtblutes vermindern muß. Dieselbe Wirkung werden auch andere Ursachen, die das Volumverhältnis des Plasmas zu den Blutkörperchen verändern, ausüben müssen, da diese beiden Blutbestandteile verschieden wasserreich sind. Wie ersichtlich, können wir schon a priori erwarten, daß die Verwässerung des Blutes in einzelnen Nephritisfällen verschiedenen Charakter haben kann, indem die einzelnen Blutbestandteile resp. die beiden gleichzeitig auf diese oder jene Weise dabei beteiligt sind. Es ist klar, daß wir unter den Blutkörperchen ausschließlich die roten verstehen, da ja die weißen infolge ihrer verhältnismäßig geringen Anzahl kaum von einem größeren Einflusse in dieser Beziehung sein können.

In den bisherigen verhältnismäßig zahlreichen Untersuchungen über Hydrämie schenkte man eben sehr wenig Aufmerksamkeit dem Verhalten der Blutkörperchen und zwar infolge von Mangel an entsprechender Methode, deren Resultate vollkommen zuverlässig wären. Soviel ich in der mir zugänglichen Literatur finden konnte, beschäftigten sich mit dieser Frage in den letzten Zeiten nur v. Jaksch[2]), Biernacki[3]), Bruner[4]), Wendelstadt und Bleibtreu[5]) und Kossler.[6])

v. Jaksch und Biernacki bedienten sich der Methode der direkten Untersuchung der Blutkörperchen, die sie entweder mittels

1) v. Noorden, l. c.
2) v. Jaksch, l. c.
3) Biernacki, l. c.
4) Bruner, l. c.
5) Wendelstadt u. Bleibtreu, Beitrag zur Kenntnis der quantitativen Zusammensetzung usw. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25.
6) Kossler, Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes in Krankheiten. Zentr. f. inn. Med. 1897.

Zentrifuge (v. Jaksch) oder mittels Sedimentation (Biernacki) vom Plasma trennten; die übrigen Autoren bedienten sich dagegen einer indirekten Methode, welche auf der Bestimmung der prozentischen Plasmamenge im Blute beruht; dies wird entweder durch Sedimentation oder mit Hilfe einer speziellen Methode von M. und L. Bleibtreu gewonnen (Wendelstadt und Bleibtreu und Kossler).

Die Untersuchungen von v. Jaksch und besonders diejenigen von Biernacki konnten nur insofern genaue Resultate liefern, inwiefern die Trennung der Blutkörperchen vom Plasma mittels der von den Autoren angewandten Methoden vollständig geschah. Die Untersuchungen von Wendelstadt und Bleibtreu, sowie diejenigen von Kossler können ebenfalls nur eine relative Bedeutung besitzen, da sie auf Berechnung beruhen; die Methode von M. und L. Bleibtreu soll aber nach Kossler bei entsprechenden Kautelen sichere Resultate liefern. Schließlich besitzen die Untersuchungen von Bruner die Fehler beider erwähnten Methoden. Im allgemeinen sind wohl die Untersuchungen von Kossler die richtigsten, da sie mit großer Genauigkeit ausgeführt worden sind. Sie umfassen jedoch nur vier Fälle von Nephritis; deswegen, meine ich, sind wohl meine eigenen Untersuchungen, die 20 Patienten betreffen und ganz ähnlich ausgeführt wurden, nicht ohne Interesse.

Die erwähnten Untersuchungen beziehen sich ausschließlich auf Fälle von chronisch-parenchymatöser Nephritis, da wir eben in solchen Fällen am häufigsten mit Hydrämie zu tun haben (v. Noorden[1]), während bei der chronisch-interstitiellen Nephritis die Hydrämie erst im Stadium der Diskompensation eintritt.

Das Blut erhielt ich mittels der Venepunktion im Ellenbogen und um die Gerinnung zu verhindern, ließ ich es direkt in ein etwas pulverisiertes Natriumoxalat enthaltendes Gefäß fließen. Es wurde die Trockensubstanz, der Gesamtstickstoff und der Chlorgehalt einerseits des Gesamtblutes, andererseits des Plasmas bestimmt. Die Bestimmung der Trockensubstanz geschah durch Austrocknen bei 105° C, wodurch vielleicht etwas zu kleine Zahlen erzielt wurden; die Stickstoffbestimmung wurde nach der üblichen Methode von Kjeldahl, die Chlorbestimmung nach Volhard-Salkowski ausgeführt. Außerdem bestimmte ich mittels der Methode von M. und L. Bleibtreu das Volumverhältnis zwischen den Blutkörperchen und dem Plasma; ich benutzte dabei zur Ver-

1) v. Noorden, l. c.

dünnung des Blutes eine 0,925 % Kochsalzlösung. Da das δ des Blutes in den Fällen von chronisch-parenchymatöser Nephritis fast immer, wenn nicht immer normal bleibt (Strauß[1]), so entsprach, wie es scheint, die von mir benutzte Kochsalzlösung der Blutkonzentration genügend genau und desto eher, daß der Kochsalzgehalt des Blutes in den von mir untersuchten Fällen vollständig der Norm entsprach (s. unten). Mit Hilfe der erhaltenen Resultate berechnete ich den Gehalt der Blutkörperchen an Trockensubstanz, Gesamtstickstoff und Kochsalz. Ich bemerke, daß die gewonnenen Zahlen, da sie eben auf Berechnung beruhen, nicht für absolut genau gelten können; deswegen dürfen wir irgendwelche Schlüsse nur aus stark ausgeprägten Unterschieden ziehen.

Ehe ich zur detaillierten Besprechung meiner Resultate übergehe, möchte ich hier einige normale Daten aus der Literatur anführen, die mir zum Vergleich meiner pathologischen Fälle dienen werden, da ich selbst nur einen einzigen normalen Fall untersuchen konnte. So finden wir für die Trockensubstanz des Gesamtblutes folgende Zahlen: nach Bequerel und Rodier[2]) 20,0—22,1 %, nach Schmidt[3]) 21,13 %, nach Arronet[4]) 21,97 %, nach Stintzing und Gumprecht[5]) 21,7 %, nach Biernacki[6]) 22,7 %, nach Askanazy[7]) 21,92 %, nach Kossler[8]) 20,7 %, nach Dennstedt und Rumpf[9]) 19,7—22,7 %, nach Rzentkowski[10]) 21,23 %, ich selbst fand in einem früheren Falle[11]) 21,14 %, in dem jetzigen 21,9 %; danach beträgt der Trockenrückstand des Gesamtblutes im Mittel 21,555 %. Für den Stickstoffgehalt fand von Jaksch[12])

1) Strauß, l. c.

2) Bequerel u. Rodier, cit. nach Biernacki, l. c.

3) Schmidt, cit. nach Biernacki, l. c.

4) Arronet, cit. nach Biernacki, l. c.

5) Stintzing u. Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53.

6) Biernacki, l. c.

7) Askanázy, Über den Wassergehalt des Blutes und Blutserums bei Kreislaufstörungen usw. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 60.

8) Kossler, l. c.

9) Dennstedt u. Rumpf, Weitere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes usw. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58.

10) Rzentkowski, Über den Gehalt des Blutes an Trockensubstanz, Gesamtstickstoff usw. Verhandl. d. Warsch. med. Ges.

11) M. Halpern, l. c.

12) v. Jaksch, Ein Beitrag zur Chemie des Blutes. Verh. d. XII. Kongr.

3,52 %, Rzentkowski[1]) 3,5183 % und ich selbst 3,5 %, im Mittel also 3,58 %.

Wie ersichtlich, können wir also in Übereinstimmung mit Grawitz[2]) und Hammersten[3]) als Norm für den Trockenrückstand des Blutes 21—22 % und für den Gesamtstickstoff 3,4 bis 3,5 % annehmen.

Was das Serum resp. das Plasma betrifft, so fanden für den Trockenrückstand desselben Runeberg[4]) 8,55 %, Schmidt[5]) 9,11 %, Arronet[6]) 9,709 %, Biernacki[7]) 9,28—9,5 %, Askanazy[8]) 9,56 %. Kossler[9]) 8,99 %, A. Landau[10]) 9,61 %; ich selbst fand in einem früheren Falle[11]) 9,54 %, in dem jetzigen 9,8 %. Danach enthält das Plasma im Mittel 9,34 % Trockensubstanz. Der Stickstoffgehalt des Serums beträgt nach v. Jaksch[12]) 1,42 %, nach Strauß[13]) 1,23 %, nach A. Landau[10]) 1,36 %, nach Rzentkowski[14]) 1,527 %, ich selbst fand 1,3 %; im Mittel enthält also das Plasma 1,37 % Gesamtstickstoff.

Daraus folgt, daß wir in Übereinstimmung mit Grawitz[15]) und Hammersten[16]) den normalen Gehalt des Plasmas an Gesamtstickstoff gleich 1,2—1,4 % annehmen können; dagegen scheint mir die Zahl, die diese Autoren für die Trockensubstanz des Plasmas, resp. des Serums angeben — und zwar 10,0—10,5 % — etwas zu hoch zu sein; wir können, glaube ich, als normal den Gehalt von 9—10 % Trockenrückstand im Plasma betrachten.

---

f. inn. Med. 1893, und Über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23.

1) Rzentkowski, l. c.

2) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes 1906.

3) Hammersten, Lehrbuch der physiol. Chemie 1899.

4) Runeberg, Klinische Studien über Transsudationsprozesse im Organismus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 35.

5) Schmidt, cit. nach Kossler, l. c.

6) Arronet, cit. nach Kossler, l. c.

7) Biernacki, l. c.

8) Askanazy, l. c.

9) Kossler, l. c.

10) A. Landau, Der osmotische Druck des Blutes und des Harnes bei gesunden und kranken Menschen. Verh. der Warsch. med. Ges. 1903.

11) Halpern, l. c.

12) v. Jaksch, l. c.

13) Strauß, l. c.

14) Rzentkowski, Zur Frage der Blutbasizität beim gesunden und kranken Menschen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 55.

15) Grawitz, l. c.

16) Hammersten, l. c.

Was das normale Verhältnis der Blutkörperchen zum Plasma betrifft, so finden wir in dieser Beziehung bei verschiedenen Autoren sehr verschiedene Zahlen. Die Unterschiede sind wohl meistens von den verschiedenen öfters sehr ungenauen Methoden abhängig. Arronet[1]) findet nämlich beim Manne 52,12 % Serum im Blute und beim Weibe 65,04 %; Hammersten[2]) gibt in seiner Tabelle 51,3 % Blutkörperchen und 48,7 % Serum beim Manne und 39,6 % Blutkörperchen neben 60,4 % Serum beim Weibe an. Biernacki[3]) fand mit Hilfe der Sedimentationsmethode 56,3—53,6 % Blutkörperchen und 43,7—46,4 % Plasma. Pfeiffer[4]) findet beim Manne im Mittel 46,1 % Blutkörperchen, beim Weibe dagegen nur 41,4 %; v. Limbeck[5]) fand infolge von mangelhafter Methodik nur 25,5 bis 28,1 bis 28,6 % Blutkörperchen; Kossler[6]) findet mittels der Methode von M. und L. Bleibtreu im Mittel 44 % Blutkörperchen beim Manne und 41,1 % beim Weibe; Rzentkowski[7]) schließlich fand mit derselben Methode im Mittel 56,8 % Blutkörperchen, benutzte aber eine 0,85 % Kochsalzlösung. Wir sehen also, daß die Zahlen von verschiedenen Autoren nicht immer vergleichbar sind. Wenn wir aus den mitgeteilten Zahlen diejenigen, die auf falscher Methodik beruhen ausschließen, so erhalten wir folgende mehr oder weniger sichere Bestimmungen.[8])

Verfasser	Blutkörperchen %	Plasma %
Arronet	47,88	52,12
Hammersten	51,3	48,7
Pfeifer	46,1	53,9
Kossler	44,0	56,0
Mittel	47,32	52,68

In meinem eigenen Normalfalle erhielt ich 46 % Blutkörperchen und 54 % Plasma. Diese Zahlen entsprechen den eben angeführten Mittelzahlen ziemlich genau und stimmen mit denjenigen von Pfeiffer und Kossler fast vollkommen überein. Grawitz[9]) gibt ebenfalls

1) Arronet, cit. nach Hammersten, l. c.
2) Hammersten, l. c.
3) Biernacki, l. c.
4) Pfeifer, cit. nach Kossler, l. c.
5) v. Limbeck, cit. nach Kossler, l. c.
6) Kossler, l. c.
7) Rzentkowski, l. c.
8) Ich gebe hier nur die Zahlen für Männerblut an, da meine Untersuchungen ausschließlich an Männern ausgeführt wurden.
9) Grawitz, l. c.

an, daß das Blut normalerweise 45—50 % Körperchen und 55—50 % Plasma enthält.

Es bleibt uns noch den Gehalt der roten Blutkörperchen an Trockensubstanz und Gesamtstickstoff beim gesunden Menschen zu besprechen. Auch in dieser Beziehung besitzen wir nur wenige Untersuchungen. So fand Schmidt[1]) 31,8 % Trockensubstanz in den Blutkörperchen bei Männern, 31,2 % bei Frauen; Arronet[2]) fand bei Männern 35,46 %, Schneider[3]) bei Frauen 39,74 %, Hammersten[4]) 31,84 % beim Manne und 31,21 % beim Weibe (berechnet); nach Kossler[5]) beträgt der Gehalt der roten Blutkörperchen an Trockenrückstand 35,1 % und nach Biernacki[6]) 32,14 %. Die Zahlen stimmen ziemlich gut überein und geben im Mittel für das Männerblut 33,27 % Trockensubstanz in den Blutkörperchen. Der Gehalt derselben an Gesamtstickstoff beträgt nach Kossler[5]) 5,74 %, nach v. Jaksch[7]) 5,52 %, nach Biernacki[6]) 5,37 % und nach Rzentkowski[8]) 5,1 % im Mittel also 5,43 %.

In meinem eigenen normalen Falle erhielt ich 36 % Trockensubstanz und 6 % Gesamtstickstoff in den Blutkörperchen. Meine Zahlen sind also etwas höher, als diejenigen von anderen Autoren; auch in dieser Beziehung aber stehen sie den Zahlen von Kossler am nächsten; dieser letztere Autor fand ebenfalls in einzelnen Fällen 5,8 % und 5,9 % Stickstoff resp. 36,0 % und 36,4 % Trockensubstanz.

Wir kommen nun zur Besprechung unserer pathologischen Fälle. Nach dem Gehalt an Trockensubstanz resp. Wasser im Gesamtblute, d. h. also nach dem Grade der Hydrämie, lassen sie sich folgenderweise zusammenstellen (Tab. I).

Wie aus der Tabelle ersichtlich, schwankt die Trockensubstanz in unseren Fällen zwischen 22,1 % und 16,8 %, resp. der Gehalt an Wasser zwischen 77,9 % und 83,2 %. Obwohl unsere Zahlen in vielen Fällen eine verhältnismäßig beträchtliche Hydrämie erkennen lassen, doch erreicht die Verwässerung des Blutes in unserem Material weit nicht die enormen Grade, wie sie von manchen Autoren

1) Schmidt, cit. nach Kossler, l. c.
2) Arronet, cit. nach Kossler, l. c.
3) Schneider, cit. nach Kossler, l. c.
4) Hammersten, l. c.
5) Kossler, l. c.
6) Biernacki, l. c.
7) v. Jaksch, l. c.
8) Rzentkowski, l. c.

Tabelle I.

Nr.	Trockensubstanz %	Wassergehalt %	Gesamt-N %	Ödeme
1	22,1	77,9	3,5	+
2	21,6	78,4	3,4	—
3	21,4	78,6	3,4	—
4	21,2	78,8	3,4	—
5	21,1	78,9	3,2	+
6	19,5	80,5	3,0	—
7	19,4	80,6	3,1	+
8	19,4	80,6	3,1	—
9	19,4	80,6	3,0	++
10	19,3	80,7	2,8	++
11	19,3	80,7	3,0	—
12	19,2	80,8	3,0	+
13	19,0	81,0	2,8	—
14	18,9	81,1	3,0	+
15	18,9	81,1	3,0	—
16	18,0	82,0	2,6	—
17	17,5	82,5	2,8	—
18	17,5	82,5	2,6	++
19	17,5	82,5	2,6	++
20	16,8	83,2	2,6	++

notiert wurden (bis zu 10 % Trockensubstanz). Der Gehalt an Gesamtstickstoff betrug in den untersuchten Fällen 3,5 % bis 2,6 %, und wie ersichtlich, waren dessen Schwankungen mit ganz kleinen Ausnahmen denjenigen der Trockensubstanz vollkommen parallel, was ja an und für sich verständlich und von anderen Autoren mehrmals schon konstatiert wurde. Was das Verhältnis des Verwässerungsgrades zu dem Vorhandensein, resp. Fehlen von Ödemen betrifft, so ergibt sich, daß in dieser Beziehung kein Parallelismus bestand. So zeigt z. B. den höchsten Gehalt an Trockenrückstand zufälligerweise ein Fall mit Ödemen, während wir in manchen ödemfreien Fällen mit einer ziemlich hochgradigen Hydrämie zu tun hatten (Nr. 15, 16, 17). Ähnliche Beobachtungen finden wir auch bei v. Jaksch[1]), Wendelstadt und Bleibtreu[2]), Askanazy[3]), Bruner[4]), Benczúr und Csatáry[5]), Menicanti[6]), Hammerschlag[7]) u. a. Alle diese Autoren geben übereinstimmend

1) v. Jaksch, l. c.

2) Wendelstadt u. Bleibtreu, l. c.

3) Askanazy, l. c.

4) Bruner, l. c.

5) Benczur u. Csatáry, Über das Verhältnis der Ödeme zum Hämoglobingehalt des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 46.

6) Menicanti, Über das spezifische Gewicht des Blutes und dessen Beziehung zum Hb-Gehalt. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 50.

7) Hammerschlag, Über das Verhalten d. spez. Gewichtes des Blutes in Krankheiten. Zentrbl. f. klin. Med. 1891.

an, daß zwischen dem Grade der Hydrämie und dem Grade der Ödeme in verschiedenen Fällen kein Parallelismus besteht; sie fanden ebenfalls eine Verwässerung des Blutes in ödemfreien Fällen (nur Askanazy hält es für eine Ausnahme), wie Fehlen von Hydrämie in Fällen mit Ödemen.

Bei gleich großer Hydrämie haben wir Fälle mit Ödemen, sowie solche ohne Ödeme zu notieren (vgl. in der Tab. I Fälle 7, 8 und 9; 10 und 11; 14 und 15; 17, 18 und 19). Die weitere Analyse dieser Fälle wird uns mehr Licht auf die hier angedeuteten Unterschiede werfen.

Meine Untersuchungen ergeben in Übereinstimmung mit denjenigen anderer Autoren, daß wir nicht in allen Fällen von Nephritis mit Hydrämie zu tun haben. Wenn wir die in der Tab. I angegebenen Zahlen mit den oben angeführten normalen Daten vergleichen, so ersehen wir, daß in den ersten fünf Fällen ein normaler Gehalt an Trockenrückstand sowie an Gesamtstickstoff gefunden wurde. Bei oberflächlicher Untersuchung könnte man meinen, daß das Blut in allen diesen Fällen auch sonst wie bei gesunden Menschen sich verhielt. Solch ein Ergebnis wäre für die Fälle 2, 3 und 4 vollkommen begreiflich, da dieselben ödemfreie Kranke betrafen, doch müßte es in den Fällen 1 und 5 wegen des Vorhandenseins von Ödemen ganz auffällig erscheinen. Eine genaue Untersuchung ergibt jedoch in der Tat ganz deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle II.

Nr.	Ödeme	Blut		Plasma		Plasmamenge %	Blutkörperchen	
		Trockensub. %	Ges.-N %	Trockensub. %	Ges.-N %		Trockensub. %	Ges.-N %
1	+	22,1	3,5	6,8	0,8	60,2	45,3	7,6
2	—	21,6	3,4	8,3	1,1	54,0	37,2	6,1
3	—	21,4	3,4	8,4	1,1	54,1	36,8	6,1
4	—	21,2	3,4	9,5	1,3	56,7	36,5	6,1
5	+	21,1	3,2	7,0	0,7	64,8	47,1	7,8

Wie aus der Tab. II ersichtlich, war in den Fällen 2, 3 und 4, d. h. also in den ödemfreien Fällen, nicht nur die Trockensubstanz und der Stickstoffgehalt des Gesamtblutes, sondern auch diejenigen des Plasmas normal resp. fast normal; ebenso normal war auch das Verhältnis der Plasmamenge zu den Blutkörperchen und der Gehalt der letzteren an Trockenrückstand und Gesamtstickstoff. Anders verhielten sich die Fälle 1 und 5. Obwohl auch hier das Gesamt-

blut keine Verwässerung erkennen ließ, war doch das Plasma in diesen Fällen stark verwässert: die Trockensubstanz betrug nämlich 6,8 % resp. 7 % und der Stickstoffgehalt 0,8 % resp. 0,7 % statt der normalen Zahlen: 9 % für die Trockensubstanz und 1,2 % für den Stickstoffgehalt. Solche Zusammenstellung und zwar eine bedeutende Verwässerung des Plasmas neben einem normalen Wassergehalt des Gesamtblutes, könnten wir uns dadurch zu erklären suchen, daß die Menge des Plasmas im Verhältnis zu den Blutkörperchen geringer wurde, daß wir also mit Oligoplasmie zu tun hatten; dann könnte das vergrößerte Volum der Blutkörperchen, welche ja normalerweise weniger Wasser als das Plasma enthalten, die Verwässerung des letzteren gewissermaßen kompensieren. Dem ist aber nicht so. Es ist kaum anzunehmen, daß ein verändertes Volumverhältnis des Plasmas zu den Blutkörperchen von einer primären Verminderung der Plasmamenge abhängig wäre; dem widerspricht zunächst das Vorhandensein von Ödemen, welche wohl die Quantität der Körperflüssigkeiten resp. des Plasmas nur vermehren, aber kaum vermindern können. Ebensowenig wahrscheinlich scheint eine primäre Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen zu sein; das Volumen der letzteren könnte eventuell vielleicht größer werden und zwar infolge von Überladung mit Wasser was bei vorhandenen Ödemen verständlich wäre; doch müßte dann der Gehalt der Blutkörperchen an Trockenrückstand geringer werden und ihre kompensierende Wirkung in bezug auf die Trockensubstanz des Gesamtblutes ausbleiben. Alles spricht also gegen die oben ausgesprochene Voraussetzung. Es widerspricht ihr auch das Resultat der Untersuchung, denn, wie aus der Tab. II ersichtlich, die Plasmamenge in diesen beiden Fällen nicht nur nicht vermindert, sondern im Gegenteil vermehrt war und betrug im Falle 1 60,2 % und im Falle 5 64,8 %. Angesichts der vorhandenen Ödeme ist diese Tatsache vollkommen verständlich. Wenn also trotz der Verwässerung des Plasmas, trotz der vergrößerten Plasmamenge im Verhältnis zu den Blutkörperchen der Wassergehalt des Gesamtblutes normal blieb, so können wir für diese Erscheinung nur eine einzige Erklärung finden und zwar, daß die Trockensubstanz der Blutkörperchen resp. der Gehalt an Gesamtstickstoff größer wurde. Die Berechnung zeigt eben, daß im Falle 1 die Blutkörperchen 45,3 % Trockenrückstand und 7,6 % Stickstoff, im Falle 5 sogar 47,1 % Trockenrückstand 7,8 % Stickstoff enthalten. Diese Zahlen deuten im Vergleich zu den eben angeführten Normaldaten auf eine beträchtliche Vermehrung hin.

Ehe ich zu etwaigen Schlüssen, welche aus der eben geschilderten Tatsache zu ziehen wären, übergehe, möchte ich an dieser Stelle manche Literaturangaben über den Gehalt der Blutkörperchen an Trockenrückstand und Gesamtstickstoff bei Nephritis anführen. Es sind überhaupt verhältnismäßig spärliche Untersuchungen, die diesem Gegenstand gewidmet wurden. v. Jaksch[1]) und Biernacki[2]), die den Stickstoffgehalt unmittelbar in den roten Blutkörperchen bestimmten, fanden meistens normale und manchmal sogar etwas kleinere Zahlen (v. Jaksch). Wendelstadt und Bleibtreu[3]) fanden mit Hilfe der Methode von M. und L. Bleibtreu die größten Zahlen und zwar 7,4—7,41—7,08 % Stickstoff in den Blutkörperchen eben in drei Fällen von Nephritis, während in anderen Erkrankungen die entsprechenden Zahlen viel kleiner waren; nur einmal noch konnten die genannten Autoren einen ebenso hohen Stickstoffgehalt konstatieren — 7,5 % — in einem Falle von Magencarcinom. Die Autoren bedienten sich aber bei der Ausführung der Bleibtreu'schen Methode einer 0,6 % igen Kochsalzlösung, weshalb auch die von ihnen angegebenen Zahlen nur cum grano salis angenommen werden dürfen. Kossler[4]) fand zwar ebenfalls in zwei Fällen von Nephritis einen erhöhten Gehalt an Trockenrückstand und Stickstoff in den Blutkörperchen und zwar entsprechend gleich 45,3 % resp. 43,9 % und 7,124 % und 7,491 %, schreibt aber den genannten Zahlen keine größere Bedeutung zu, da er eben in diesen beiden Fällen gleichfalls eine zu stark verdünnte Kochsalzlösung gebrauchte; in zwei anderen Fällen von Nephritis, welche unbestreitbar vollkommen genau untersucht worden sind, konnte Kossler nur normale Zahlen sowohl für den Stickstoff — 5,996 % und 5,685 % — wie für Trockensubstanz — 33,2 % und 35,07 % finden. Schließlich fand Rzentkowski[5]) in zwei unter vier untersuchten Fällen von Nephritis 5,9 % und 6,3 % Stickstoff in den Blutkörperchen — einmal in einem ödemfreien und ein anderes Mal in einem ödematösen Falle im Stadium von Urämie; diese beiden Zahlen sind im Verhältnis zu der normalen dieses Autors (5,1 %) bedeutend höher, und zwar größer als die höchste normale unter diesen Fällen, die nur 5,5 % betrug.

Wir sehen also, daß fast alle, wenn nicht alle vorhandenen

1) v. Jaksch, l. c.
2) Biernacki, l. c.
3) Wendelstadt u. Bleibtreu, l. c.
4) Kossler, l. c.
5) Rzentkowski, l. c.

Literaturdaten, welche die uns hier interessierende Frage betreffen, entweder die von mir gefundenen Veränderungen in den Blutkörperchen nicht bestätigen, oder infolge von mangelhafter Methodik für absolut sicher nicht gelten können. Da auch in meinen Untersuchungen bei der Bleibtreu'schen Methode das δ des untersuchten Blutes nicht bestimmt wurde, so könnte man auch meinen Untersuchungen denselben Einwand stellen. Wir sahen aber schon früher, daß wir eine andere Erklärung für unsere Fälle nicht finden können, und daß wir zu demselben Resultat auch auf umgehendem Wege unabhängig von den nach dem Bleibtreu'schen Verfahren gewonnenen Zahlen, gekommen sind. Wenn also unsere Zahlen für die Zusammensetzung der Blutkörperchen in der Tat der Wirklichkeit nicht genau entsprechen, so kann es sich, wie es scheint, nur um kleine quantitative Differenzen handeln, welche für die endgültigen Resultate und Schlüsse kaum von Bedeutung sein können. Übrigens ist die hier von mir hervorgehobene Tatsache in der Pathologie nicht vereinzelt. So fand Schmidt[1]) z. B. einen erhöhten Eiweißgehalt in den roten Blutkörperchen bei manchen Fällen von Cholera und v. Jaksch[2]) konnte dasselbe für manche Fälle von perniziöser Anämie feststellen, worüber wir noch weiter zu sprechen haben werden.

Es scheint also eine unzweifelhafte Tatsache zu sein, daß in manchen Nephritisfällen trotz der Verwässerung des Plasmas die Blutkörperchen einen erhöhten Stickstoff- resp. Trockengehalt aufweisen. Dadurch kann die Trockensubstanz des Gesamtblutes trotz der vergrößerten Plasmamenge sogar in ödematösen Fällen normal bleiben.

Nun kommt aber die Frage, auf welche Weise die genannte Vergrößerung des Eiweißgehaltes in den Blutkörperchen zustande kommt. Man könnte diese Erscheinung folgenderweise zu erklären suchen. Wie bekannt, geht die Retention von festen Molekülen, z. B. von Kochsalz, im Verlaufe nicht immer mit der Wasserretention parallel.[3]) Es ist klar, daß im Falle die Retention von festen Molekülen größer als diejenige von Wasser wird, die molekuläre Konzentration des Plasmas sich erhöht und das osmotische Gleichgewicht zwischen dem Plasma und anderen Körperteilen eine Störung erleidet. Der Körper verträgt aber keine osmotischen Unterschiede und bemüht sich dieselben auszugleichen. Um das osmotische Gleich-

1) Schmidt, cit. nach Hammersten, l. c.
2) v. Jaksch, l. c.
3) Halpern, l. c.

gewicht herzustellen, beginnt also ein Austausch von festen und Wassermolekülen zwischen dem Plasma und den Geweben resp. den dem Plasma am nächsten stehenden roten Blutzellen. Auf diese Weise können die letzteren einen Teil ihres Wassers verlieren, sie schrumpfen zusammen und vergrößern dadurch ihren Gehalt an Trockensubstanz resp. an Stickstoff. Damit gleichzeitig müßten wir aber erwarten, daß der Gehalt der Blutkörperchen an Kochsalz, d. h. an denjenigen Komponenten, welcher auf den osmotischen Druck von größtem Einfluß ist, ebenfalls eine Erhöhung erleidet. Das konnte ich aber in meinen Fällen nicht feststellen: in beiden Fällen (Nr. 1 u. 5), von denen die Rede, war der Kochsalzgehalt des Plasmas eher ein wenig vermindert und betrug 0,28 % resp. 0,26 % (vgl. unten). Da aber zur Zeit der Untersuchung der Kochsalzgehalt des Plasmas normal war — 0,57 % resp. 0,56 % — so ist das Fehlen des vergrößerten Kochsalzgehaltes in den Blutkörperchen einigermaßen verständlich. In beiden Fällen hatten wir dabei zur Zeit der Untersuchung mit Ödemen zu tun; dies spricht für die Retention von Wasser im Körper, was ebenfalls zur Ausgleichung der molekulären Konzentration resp. des Kochsalzgehaltes beitragen konnte. Die Veränderung aber, welche in den Blutkörperchen in bezug auf den Stickstoffgehalt vorgegangen ist, blieb vorläufig unausgeglichen. Sollte die oben angeführte Erklärung tatsächlich der Wirklichkeit entsprechen, so haben wir hier jedenfalls in bezug auf das Verhalten des Stickstoffs und der Chloride mit einer Inkongruenz zu tun, welche einer Aufklärung bedarf. Es scheint, daß neben den genannten osmotischen Einflüssen auch andere Faktoren hier eine Rolle spielen, deren Wirkung in manchen anderen Nephritisfällen wie weiter ersichtlich wohl anzunehmen ist; ob die Wirkung dieser Faktoren die angedeutete Inkongruenz verständlich machen wird, das muß ich dahingestellt sein lassen.

Da eben von Chloriden die Rede, so möchte ich hier noch ein paar Worte dieser Frage widmen. Obwohl man dem Kochsalzgehalte des Plasmas resp. des Serums sehr zahlreiche Untersuchungen widmete, ist der Kochsalzgehalt der Blutkörperchen verhältnismäßig wenig untersucht worden. Was die Normalzahlen betrifft, so finden wir bei Hammersten[1]), daß 513,02 g Blutkörperchen beim Manne 0,9 Chlor enthalten, oder 100 g Blutkörperchen 0,175 Chlor, was einem Gehalt von 0,2925 Kochsalz entspricht. Einen gleich großen Kochsalzgehalt erhielt bei gesunden Menschen Biernacki[2]) und

1) Hammersten, l. c.
2) Biernacki, l. c.

und zwar 0,292 und 0,298 %. Fast ebensoviel und zwar 0,304 % gibt Rzentkowski[1]) an und eine identische Zahl habe auch ich in meinem normalen Falle gefunden — nämlich 0,3 %.

Untersuchungen, welche diese Frage in pathologischen und speziell in Nephritisfällen berühren, sind ebenfalls nicht sehr zahlreich. Biernacki[2]) fand in einem Falle 0,273 % Kochsalz in den Blutkörperchen, Rzentkowski[1]) konstatierte in zwei Fällen mit Ödemen im Mittel 0,296 %, in drei Fällen ohne Ödeme im Mittel ebensoviel. Wir sehen also, daß in allen diesen Untersuchungen der Kochsalzgehalt der Blutkörperchen vollständig der Norm entsprach. Erben[3]) fand dagegen etwaige Schwankungen. Wenn wir seine Zahlen auf Kochsalz und im Verhältnis zu 100 g Blutkörperchen berechnen, so ergibt sich für seine drei Fälle ein Kochsalzgehalt von 0,29, 0,27 und 0,49 %. Meine eigenen Untersuchungen sind in der Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.

Nr.	NaCl des des Gesamtblutes in %	NaCl des Plasmas in %	NaCl der Blutkörperchen in %	Plasmamenge %	in 100 ccm Blut		Verhältnis
					NaCl d. Körperchens	NaCl des Plasmas	
1	0,46	0,57	0,28	60,2	0,11	0,35	1 : 3,1
2	0,47	0,59	0,33	54.0	0,15	0,32	1 : 2,1
3	0,45	0,56	0,33	54,1	0,15	0,30	1 : 2
4	0,47	0,57	0,35	56,7	0,15	0,32	1 : 2,1
5	0,45	0,56	0,26	64,8	0,09	0,36	1 : 4
6	0,45	0,53	0,34	58,7	0,14	0,31	1 : 2,2
7	0,46	0,57	0,32	56,2	0,14	0,32	1 : 2,3
8	0,44	0,51	0,3	66,0	0,10	0,34	1 : 3,4
9	0,47	0,61	0,28	60,0	0,11	0,36	1 : 3,3
10	0,47	0,57	0,29	62,5	0,11	0,36	1 : 3,3
11	0,47	0,59	0,3	60,2	0,12	0,36	1 : 3,0
12	0,46	0,56	0,31	58,9	0,13	0,33	1 : 2,5
13	0,49	0,61	0,3	62,7	0,11	0,38	1 : 3,4
14	0,47	0,57	0.3	63,0	0,11	0,36	1 : 3,3
15	0,37	0,48	0,23	57,2	0,10	0,27	1 : 2,7
16	0,49	0,56	0,3	73,0	0,08	0,41	1 : 5
17	0,45	0,53	0,3	66,6	0,10	0,35	1 : 3,5
18	0,47	0,56	0,3	66,9	0,10	0,37	1 : 3,7
19	0,49	0,56	0,32	72,0	0,09	0,40	1 : 4,5
20	0,49	0,57	0,29	71,3	0,08	0,40	1 : 5
norm. Fall	0,42	0,55	0,3	54,0	0,13	0,29	1 : 2,2

1) Rzentkowski, l. c.
2) Biernacki, l. c.
4) Erben, Studien über Nephritis. Zeit. f. klin. Med. Bd. 50.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, schwankte der Kochsalzgehalt des Gesamtblutes in meinen Fällen zwischen 0,44 und 0,49 %, nur der eine Fall 15 zeigt einen kleineren Kochsalzgehalt 0,37 %. In meinem normalen Falle fand ich 0,42 % Kochsalz im Gesamtblute. Rzentkowski[1]) fand bei gesunden Menschen im Mittel 0,4056 %, Schmidt[2]) 0,4341 %, Wanach[3]) 0,4288 %, Biernacki[4]) 0,4646 % und Dennstedt und Rumpf[5]) in verschiedenen pathologischen Fällen im Mittel 0,3668 %. Die von verschiedenen Autoren angegebenen Normalzahlen sind also ziemlich gleich und der Kochsalzgehalt des Gesamtblutes in unseren Nephritisfällen entsprach im großen und ganzen der Norm.

Ebenso normal war in unseren Fällen auch der Kochsalzgehalt des Plasmas; er betrug nämlich 0,51—0,61 % und wieder zeigte nur der Fall 15 eine bedeutende Abweichung nach unten bis 0,48 %.

Was schließlich die Blutkörperchen betrifft, so enthielten dieselben 0,23—0,35 % Kochsalz. Wenn wir den Fall 15, welcher in bezug auf den Kochsalzgehalt auch sonst eine Ausnahme bildete, nicht mitrechnen, so haben wir Schwankungen zwischen 0,26 und 0,35 %. Diese Grenzzahlen finden wir jedoch sehr selten; in der bei weitem größten Zahl der Fälle und zwar in 16 unter 20 Fällen, betragen die Schwankungen nur 0,28—0,33 % und in 10 Fällen sogar nur 0,29—0,31 %. Im großen und ganzen können wir also sagen, daß der Kochsalzgehalt nicht nur des Gesamtblutes, sondern auch des Plasmas und speziell der Blutkörperchen normal war. Man begegnet zwar kleinen Schwankungen in beiden Richtungen, doch ist es schwer zu sagen, wovon dieselben abhängig sind; jedenfalls ist das Vorhandensein der Ödeme auf den Kochsalzgehalt der Blutkörperchen ohne Bedeutung; ich konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Kochsalzgehalt des Plasmas und demjenigen der Blutkörperchen feststellen. Dasselbe fand auch Rzentkowski.[1])

Ich möchte hier noch notieren, daß in den normalen Fällen das Verhältnis zwischen den Chloriden der Blutkörperchen und denjenigen des Plasmas annähernd 1 : 2 beträgt. In den Nephritisfällen kann dieses Verhältnis unverändert bleiben; manchmal ver-

1) Rezentkowski, l. c.
2) Schmidt, cit. nach Dennstedt u. Rumpf, l. c.
3) Wanach, cit. nach Dennstedt u. Rumpf, l. c.
4) Biernacki, l. c.
5) Dennstedt u. Rumpf, l. c.

schiebt es sich jedoch zugunsten des Plasmas bis zu 1:5. Dies hängt von dem Gehalt des Blutes an Plasma ab. Je mehr Plasma, desto mehr Chloride fällt auf das Plasma und umgekehrt. Da der Prozentgehalt an Chloriden sowohl im Plasma wie in den Blutkörperchen meistens normal ist, so ist diese Tatsache an und für sich verständlich.

Kehren wir nun zur Besprechung der Trockensubstanz und des Stickstoffes zurück. Wir kommen nun zu denjenigen Fällen, in denen der Trockenrückstand sowie der Stickstoffgehalt des Gesamtblutes vermindert waren. Wir haben solcher Fälle 15 und ich möchte sie in zwei Gruppen teilen, indem ich zu der ersten diejenigen Fälle rechne, in welchen der Trockenrückstand des Gesamtblutes vermindert, derjenige des Plasmas aber normal blieb, und zu der zweiten die übrigen Fälle, in denen also sowohl das Gesamtblut wie das Plasma gleichartigen Veränderungen unterlagen.

Die erste Gruppe umfaßt folgende 5 Fälle (Tab. IV).

Tabelle IV.

Nr.	Ödeme	Blut		Plasma		Plasmamenge %	Blutkörperchen	
		Trockensub. %	Ges.-N %	Trockensub. %	Ges.-N %		Trockensub. %	Ges.-N %
7	+	19,4	3,1	9,1	1,4	56,2	32,4	5,3
8	—	19,4	3,1	9,3	1,4	66,0	37,6	6,5
13	—	19,0	2,8	9,7	1,3	62,7	34,6	5,4
16	—	18,0	2,6	9,1	1,3	73,0	42,2	7,1
17	—	17,5	2,8	9,4	1,3	66,6	33,6	5,1

Mit Ausnahme vom Falle 7 betreffen alle übrigen Fälle dieser Gruppe ödemfreie Patienten. Ich habe schon früher angegeben, daß Askanazy[1]) in solchen Fällen als Regel keine Verwässerung sowohl im Gesamtblute, wie auch im Serum fand. Nach unseren Untersuchungen bezieht sich dies also nur auf das Serum resp. auf das Plasma. Wie aus der Tabelle ersichtlich, zeigte der Fall 7 einen annähernd normalen Gehalt an Plasma (im Verhältnis zu dem Blutkörperchenvolum), während die Plasmamenge in allen übrigen Fällen deutlich vergrößert war und zwar bis zu 73 %. Diese vergrößerte Plasmamenge kann uns an und für sich und unabhängig von den qualitativen Veränderungen der Blutzellen die verminderte Trockensubstanz des Gesamtblutes neben dem normalen Trockenrückstand des Plasmas erklären. Da wir aber in diesen Fällen

1) Askanazy, l. c.

mit ödemfreien Kranken zu tun hatten, und da eben der Gehalt des Plasmas an Trockensubstanz resp. an Stickstoff normal blieb, so können wir annehmen, daß die Vermehrung der Plasmamenge nicht von Wasserretention abhängig war. Wir müssen vielmehr eine Ursache für die genannte Tatsache in den primären Veränderungen der Blutkörperchen suchen. Diese Veränderungen können sowohl quantitativer wie qualitativer Natur sein. Wenn irgendwo, so könnte uns die Zählung der Blutkörperchen eben in solchen Fällen erklären, inwiefern die Hydrämie von der verminderten Blutkörperchenzahl, d. h. also von der Anämie abhängig war. Leider habe ich solche Zählungen nicht ausgeführt. Übrigens konnte v. Jaksch[1]) eben bei Nephritis (sowie bei Chlorosis und Typhus) zwischen dem Grade der Hydrämie und der Blutkörperchenzahl keinen Parallelismus finden. Dies spricht dafür, daß außer den quantitativen Veränderungen auch solche qualitativer Art in den Blutkörperchen vorkommen müssen. In der Tat zeigt uns die Tab. IV, daß der Gehalt der Blutkörperchen an Stickstoff resp. an Eiweiß resp. an Trockenrückstand in diesen Fällen nicht normal war. Einerseits können wir eine Verarmung der Blutkörperchen an Eiweiß vorfinden (Fälle 7, 13 u. 17), andererseits einen vergrößerten Eiweißgehalt derselben feststellen (Fälle 8 u. 16). Die Fälle der ersten Gruppe beweisen, daß nicht nur das Volumen der roten Blutkörperchen im Verhältnis zum Plasma geringer, sondern auch die Blutkörperchen wasserreicher wurden, daß sie also einen Teil ihres Eiweißes resp. ihres Hämoglobins verloren haben. Ohne darin einzugehen, welche Ursachen diese Verarmung der Blutzellen an Eiweiß hervorgerufen haben, können wir solche Fälle angesichts des Fehlens von Momenten, welche für Wasserretention sprächen, in Analogie zu den Fällen von Chlorosis stellen, bei der man ebenfalls einen verminderten Stickstoffgehalt der Blutkörperchen feststellen konnte. v. Jaksch[1]) findet nämlich bei dieser Erkrankung 4,43 % Stickstoff in den Blutzellen indem seine Normale 5,52 % betrug, Kossler[2]) fand mit der Bleibtreu'schen Methode in den chlorotischen Blutkörperchen nur 30,2 % Trockensubstanz und 4,8 % Stickstoff (4 Fälle), während diese Zahlen bei gesunden Menschen 35,1 % resp. 5,74 % betrugen. Diese Analogie ist desto größer, da wie Hammerschlag[3]) zeigte, das spezifische Gewicht des Plasmas

1) v. Jaksch, l. c.
2) Kossler, l. c.
3) Hammerschlag, l. c.

auch bei der Chlorose fast immer normal bleibt, nur in ganz seltenen Fällen etwas kleiner wird. Ähnliche Beobachtungen über das normale Verhalten des Plasmas neben der Verwässerung des Gesamtblutes finden wir auch unter den Fällen von v. Jaksch[1]), Askanazy[2]), Biernacki[3]) u. a. Dies alles beweist also, daß der Wassergehalt des Blutes in manchen Nephritisfällen vor allem von der Beschaffenheit der Blutkörperchen abhängig sein kann und zwar nicht nur in bezug auf ihre Quantität, sondern auch auf die Qualität. In den Fällen von Biernacki, welche verschiedene Anämiearten betreffen, waren die Blutkörperchen desto wasserreicher, je wasserreicher das Gesamtblut war, obwohl kein absoluter Parallelismus in dieser Beziehung bestand. Dieser Autor ist sogar der Meinung, daß die Hydrämie in manchen Fällen ausschließlich von der Verwässerung der Blutkörperchen abhängig sein kann, was mir aber wenig wahrscheinlich zu sein scheint; wir sahen, daß in unseren Fällen, welche zwar nur Nephritiskranke betreffen, die Verwässerung der Blutkörperchen von einem vermindertem Volumen derselben im Verhältnis zum Plasma begleitet war, und das müssen wir uns vor allem durch die verminderte Blutkörperchenzahl zu erklären suchen; es ist zwar nicht ausgeschlossen, daß das Volumen einzelner Blutzellen ebenfalls verändert werden konnte.

Anders verhielten sich die Fälle 8 und 16. Hier war der Gehalt der Blutkörperchen an Trockenrückstand resp. an Gesamtstickstoff nicht nur nicht vermindert, sondern sogar merklich vergrößert, besonders im Falle 16. Wir haben hier also dieselbe Erscheinung wie in den oben angeführten Fällen 1 und 5. Ob wir auch hier die Wirkung osmotischer Einflüsse annehmen dürfen, oder nach irgendwelchen anderen Ursachen suchen müssen, das kann ich nicht entscheiden. Man könnte jedenfalls wenigstens manche von derartigen Fällen in Analogie zur perniziösen Anämie stellen, bei der die Blutkörperchen vollkommen identischen Veränderungen unterliegen. So fand v. Jaksch[1]) bei perniziöser Anämie 6,48 % Stickstoff in den Blutzellen, während er in normalen Fällen nur 5,52 % N feststellen konnte.

Im allgemeinen läßt sich aus den obigen Untersuchungen schließen, daß die Hydrämie ohne gleichzeitige Verwässerung des Plasmas fast ausschließlich ödemfreie Fälle betrifft und daß sie an

1) v. Jaksch, l. c.
2) Askanazy, l. c.
3) Biernacki, l. c.

erster Stelle von dem veränderten Volumverhältnis des Plasmas zu den Blutkörperchen abhängig ist; die Ursache der genannten Veränderung liegt höchst wahrscheinlich in der verminderten Zahl der roten Blutkörperchen, welche auch qualitativen Veränderungen unterliegen können und zwar einerseits vom Charakter derjenigen bei Chlorose, andererseits derjenigen bei perniziöser Anämie. In Verbindung mit diesen Blutveränderungen müßte man größere Aufmerksamkeit den eventuellen Unterschieden im klinischen Verlauf solcher Fälle widmen.

Wir kommen nun zu der letzten Gruppe der Fälle, in denen nämlich die Hydrämie von der Verwässerung des Plasmas begleitet war. Wir haben solcher Fälle 10, welche also die zahlreichste Gruppe in unseren Untersuchungen darstellen; es ist wohl überhaupt die häufigste Form der nephritischen Hydrämie. Die Resultate der Blutuntersuchung in diesen Fällen sind in der Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle V.

Nr.	Ödeme	Blut		Plasma		Plasmamenge %	Blutkörperchen	
		Trockensub. %	Ges.-N %	Trockensub. %	Ges.-N %		Trockensub. %	Ges.-N %
6	+	19,5	3,0	7,9	0,9	58,7	36,0	6,0
9	+	19,4	3,0	8,9	1,0	60,0	35,25	6,0
10	+	19,3	2,8	7,8	0,9	62,5	38,4	6,0
11	—	19,3	3,0	8,0	1,1	60,2	36,4	5,9
12	+	19,2	3,0	8,2	1,1	58,9	35,0	5,7
14	+	18,9	3,0	7,0	0,9	63,0	39,2	6,6
15	—	18,9	3,0	6,6	0,8	57,2	35,3	5,9
18	+	17,5	2,6	7,2	0,75	66,9	38,4	6,3
19	+	17,5	2,6	8,5	1,0	72,0	40,7	6,7
20	+	16,8	2,6	8,5	1,1	71,3	37,3	6,3

Mit Ausnahme von zweien, Nr. 11 und 15, betrafen alle übrigen Fälle ödematöse Patienten. In dieser Beziehung unterscheidet sich diese Gruppe von der vorigen ganz auffallend. Auch unter den Fällen von anderen Autoren betraf die Verwässerung des Plasmas vor allem ebenfalls ödematöse Kranke (Hammerschlag[1]), Askanazy[2]), Bruner[3]); Senator[4]) ist sogar der Ansicht, daß die Verwässerung des Plasmas erst mit beginnenden Ödemen eintritt.

1) Hammerschlag, l. c.
2) Askanazy, l. c.
3) Bruner, l. c.
4) Senator, Nierenkrankheiten in Nothnagel's spez. Pathologie u. Therapie.

In allen Fällen dieser Gruppe haben wir mehr oder weniger ausgesprochene Vermehrung der Plasmamenge im Verhältnis zu den Blutkörperchen; das Plasma macht hier 57,2—72 % des Gesamtblutes aus. Angesichts der vorhandenen Ödeme einerseits und des verminderten Gehaltes des Plasmas an Trockenrückstand resp. Stickstoff andererseits, können wir wohl annehmen, daß die genannte Vermehrung der Plasmamenge vor allem durch die Verdünnung des Plasmas mit zurückgehaltenem Wasser hervorgerufen worden ist. Diese Verdünnung kann selbstverständlich in einzelnen Fällen sehr verschieden sein und der Grad der Verwässerung des Plasmas ist von dem Grade der Ödeme vollkommen unabhängig. Dies bezieht sich allerdings nur auf verschiedene Fälle. Dagegen findet, wie Askanazy[1]) nachgewiesen, in einem und demselben Falle zwischen dem Grade der Hydrämie und der Größe der Ödeme ein gewisser Parallelismus statt. In einem Falle, in dem ich das Blut und das Serum zweimal untersuchen konnte[2]), einmal im ödematösen und ein anderes Mal in ödemfreien Stadium, fand ich ebenfalls, daß die Trockensubstanz sowohl des Gesamtblutes wie besonders des Serums bei der zweiten Untersuchung deutlich zugenommen hat. Die entsprechenden Zahlen betrugen im ersten (ödematösen) Stadium 16,44 % Trockensubstanz im Gesamtblute und 6,43 % im Serum, im II. Stadium dagegen 17,89 resp. 8,03 %. Die zweite Untersuchung fand 14 Tage nach der ersten statt.

Wenn ich der Meinung bin, daß die Verwässerung des Blutes in den ödematösen Fällen vorwiegend von der Wasserretention abhängig ist, welch letztere die vergrößerte Plasmamenge im Blute verursacht, so will ich damit keinesfalls behaupten, daß in solchen Fällen das Verhalten der Blutkörperchen auf die Hydrämie ohne Einfluß bleibt, und vor allem die verminderte Zahl der Blutzellen. Dieser Einfluß existiert wohl auch hier; er tritt aber nicht so deutlich hervor und läßt sich nicht so unmittelbar nachweisen, wie in den ödemfreien Fällen.

Was die qualitativen Veränderungen der roten Blutkörperchen betrifft, so finden wir in bezug auf den Stickstoff resp. Trockensubstanzgehalt in den meisten Fällen keine größeren Abweichungen von der Norm. Schwankungen von 5,7—6,3 % für den Stickstoffgehalt z. B. müssen wir für unbedeutend halten. Wie erwähnt

1) Askanazy, l. c.
2) Halpern, l. c.

fanden auch v. Jaksch[1]), Biernacki[2]), Bruner[3]), Kossler[4]) ebenfalls keine Veränderungen in dieser Beziehung. Nur die Fälle 14 und 19 zeigen eine gewisse Erhöhung des Trockensubstanz- resp. Stickstoffgehaltes in den roten Blutkörperchen und zwar 39,2 resp. 6,6 % im Falle 14 und 40,7 resp. 6,7 % im Falle 19. Wir müssen wohl diese Veränderungen ähnlich wie in den früheren Fällen entweder auf die osmotischen Einflüsse beziehen oder sie von den vorläufig noch unbekannten Ursachen, die mit denjenigen bei perniziöser Anämie analog oder identisch sind, abhängig machen. Wenn aber die Vermehrung der Trockensubstanz in den Blutkörperchen die Verwässerung des Plasmas in diesen Fällen nicht in der Weise zu kompensieren vermochte, um den Gehalt des Gesamtblutes an Trockenrückstand auf die normale Höhe zu bringen, wie dies in den Beobachtungen 1 und 5 der Fall war, so hängt das wohl lediglich von quantitativen Unterschieden ab.

Wenn wir die erhaltenen Resultate rekapitulieren, so lassen sich dieselben folgenderweise zusammenstellen.

1. In den Fällen von chronisch-parenchymatöser Nephritis mit erhaltener Leistungsfähigkeit der Nieren kann der Gehalt an Wasser, Stickstoff und Chloride sowohl im Gesamtblute, wie speziell im Plasma und in den Blutkörperchen völlig unverändert bleiben; ebenso normal bleibt dann das Verhältnis der Plasmamenge zu den Blutkörperchen (Fälle 2, 3 und 4).

2. Trotz einer deutlichen Funktionsstörung der Nieren (Ödeme) kann das Gesamtblut seinen normalen Gehalt an Trockensubstanz resp. an Gesamtstickstoff behalten; es findet jedoch in solchen Fällen eine Verwässerung des Plasmas und eine Vermehrung der Plasmamenge im Verhältnis zu den Blutkörperchen statt; das Fehlen von Hydrämie schließt also die Hydroplasmie nicht aus und hängt von der kompensierenden Vermehrung der Trockensubstanz resp. des Stickstoffgehaltes in den Blutkörperchen ab; diese Vermehrung ist wahrscheinlich durch die veränderten osmotischen Verhältnisse und möglicherweise auch durch andere zur Zeit unbekannte Faktoren hervorgerufen (Fälle 1 u. 5).

3. Die Hydrämie ohne Verwässerung des Plasmas, d. h. ohne Hydroplasmie betrifft vorwiegend ödemfrei Fälle und hängt von der vergrößerten Plasmamenge im Verhältnis zu den Blutkörperchen

1) v. Jaksch, l. c.
2) Biernacki, l. c.
3) Bruner, l. c.
4) Kossler, l. c.

ab und zwar infolge von Veränderungen der letzteren; es sind außer der Verminderung der Zahl der Blutkörperchen auch Veränderungen qualitativer Art, welche entweder denjenigen bei Chlorose — verminderter Eiweißgehalt (Fälle 7, 13 und 17), oder denjenigen bei perniziöser Anämie — vergrößerter Eiweißgehalt (Fälle 8 und 16) analog sind.

4. Die Hydrämie mit gleichzeitiger Verwässerung des Plasmas, d. h. also mit Hydroplasmie betrifft vorwiegend ödematöse Fälle und hängt vor allem von der Wasserretention ab, welche einerseits die Vermehrung der relativen Plasmamenge, andererseits die Verarmung des Plasmas an Eiweiß verursacht. Die Blutkörperchen können auch hier in der Entstehung der Hydrämie beteiligt sein, es tritt aber dieser Einfluß im Vergleich zu demjenigen der Wasserretention in den Hintergrund zurück. Die qualitativen Veränderungen der Blutkörperchen können hier mit denen der ödemfreien Fälle gleichartig sein.

5. Im Verlaufe der chronisch-parenchymatösen Nephritis bleibt der Kochsalzgehalt nicht nur im Plasma, sondern auch in den Blutkörperchen und im Gesamtblute meistens annähernd normal: die entsprechenden Zahlen betragen nach meinen Untersuchungen im Mittel 0,462 % für das Gesamtblut, 0,561 % für das Plasma und 0,301 % für die Blutkörperchen.

6. Das Verhältnis der in den Blutkörperchen enthaltenen Kochsalzmenge zu derjenigen des Plasmas beträgt auf 100 Blut berechnet normalerweise 1:2; in den pathologischen Fällen (chronisch-parenchymatöse Nephritis) kann es sich bis zu 1:5 verschieben was fast ausschließlich von der veränderten i. e. vergrößerten Plasmamenge abhängt.

XXXV.

Aus der I. med. Klinik in München (Prof. v. Bauer).

Ein Fall von Syringobulbie mit Sektionsbefund.

Von

Dr. Ludwig Enders, Oberarzt k. b. 6. Inf.-Regts.,
vormals kommandiert zur Klinik.

(Mit 4 Abbildungen.)

In dieser Zeitschrift (Band 52, p. 259 ff.) veröffentlichte Hermann Franz Müller einen Fall von Syringomyelie mit bulbären Symptomen, der am 14. Januar 1907 durch den Tod zum Abschluß kam und wegen einiger Eigentümlichkeiten eines kurzen Berichtes wert erscheint.

Das von H. F. Müller ausführlich a. a. O. geschilderte Krankheitsbild, auf welches wegen Raummangels hier nur kurz hingewiesen sei, vervollständigte sich im Laufe der Jahre durch eine zwiebelschalenartige Anästhesie im rechten Trigeminus. Seit 1893 verrichtete der Kranke mit Geschick und Ausdauer die volle Arbeit eines Dieners am hiesigen med.-klinischen Institut; er hatte keine gröbern Gehstörungen mehr, wußte Brandwunden und das Zerbrechen von Gläsern zu vermeiden, konnte jedoch schwere Gegenstände nicht heben und wenn er Kaninchen in einem Sack die Treppe hinauftrug, zerschlug er ihnen die Beine. Seit Sommer 1906 litt er an wiederholten, plötzlichen Schlafzuständen; nachts verließ er im Schlummer öfters das Bett. Er starb ziemlich rasch an Kompensationsstörung: es hatte sich bei ihm im Anschluß an Adipositas universalis Herzhypertrophie entwickelt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand ich im wesentlichen folgendes.

I. Rückenmark.

Querschnitt im allgemeinen deutlich verkleinert, besonders innerhalb des Brustmarkes. Zentralkanal normal. Keine Systemerkrankung. In allen Höhen einzelne Markfasern stark gequollen, einzelne Nervenzellen der Vorderhörner und der Clarke'schen Säulen blaß oder glasig — besonders im unteren Teil des Brustmarkes. Stützgewebe inselförmig gewuchert, am meisten im Bereich der Hinterstränge im oberen Brustmark, aber auch sonst; an diesen Stellen sind die Nervenfasern gelichtet, die

Gefäße verändert (Verdickung der Media und Externa verschiedenen Grades, mitunter vorgeschrittene hyaline Entartung.) Das Gefäßnetz könnte eher etwas vermehrt erscheinen; Blutgehalt mäßig. Im 12. Brustsegment eine einseitige, unregelmäßige Einschmelzung ohne Gliavermehrung, das Hinterhorn fast ganz einnehmend, ohne Zusammenhang mit den erst weit höher oben auftretenden Spaltbildungen.

Im 8. Cervicalsegment innerhalb des einen Seitenhornes ein schmaler, frontal gerichteter Spalt, von einem Gefäß begleitet; er breitet sich in den folgenden Segmenten rasch längs des dorsalen Randes der Hinterhörner aus und reicht im 1. Cervicalsegment mit mehreren, im allgemeinen dorsal gerichteten Ausläufern allseitig bis an die Peripherie. Die Hohlräume sind leer.

Sowohl im Rückenmark als auch in der Oblongata[1]) fehlt dem Spaltsystem jeder Zusammenhang mit dem Zentralkanal, fehlt ferner jeglicher Epithelbelag, fehlt auch im allgemeinen eine eigentliche, scharf abgrenzbare Wandschicht, fehlt schließlich eine erhebliche Gliavermehrung. Vielfach verlaufen neben, ja in den Spalten Gefäße (Kapillaren oder Prokapillaren, selten größere) mit meist veränderter, verdickter oder hyaliner Wand und verengtem Lumen. Nur bei den Kapillaren ist die Wand dünn und blaß. Häufig hat man den Eindruck, als gingen die Gefäße in der Umgebung dem Schwund, der Obliteration entgegen. Die größeren Gefäße weisen durchgehends erweiterte Lymphräume auf, die manchmal unmittelbar in die Syringomyelie bzw. -bulbie überzugehen scheinen, so daß eine scharfe Trennung nicht immer möglich ist.

II. Verlängertes Mark.

In der Höhe der Pyramidenkreuzung verliert der Spalt seine Äste und verläuft am dorsalen Rand des Hinterhornes rechts und links weit in die gelatinöse Substanz des Hinterhornkopfes hinein, vom Zentralkanal durch eine ziemlich breite, frische Blutungen zeigende Gewebszone geschieden. Mit dem Beginn der Schleifenkreuzung zieht er sich auf die rechte Querschnittshälfte zurück, diese von der Gegend des Zentralkanales aus in schräger Richtung völlig durchschneidend. Nur in der Mitte, wo seine Wand nicht glatt, sondern von aufgelockertem, zerfallenden Gewebe gebildet wird, blieben einige der inneren Bogenfasern, aus dem Nucleus funiculi gracilis stammend, stehen und mit ihnen einige kleine Gefäße. Zwei kleinere Spalten finden sich in der linken Substantia gelatinosa, ein gleichfalls unbedeutender vierter zieht von der Fissura ant. im Bogen nach rechts zwischen Pyramide und Vorderstranggrundbündel hinein, und ein fünfter, größerer von der Schleifenkreuzung in die linke Hypoglossuswurzel. Die letzterwähnten vier Spalten verschwinden im kaudalsten Abschnitt der Rautengrube; nur der erste bleibt, nunmehr aus der nächsten Nachbarschaft des Zentralkanals annähernd parallel zu den austretenden Vagusfasern verlaufend. In seinem mittleren Drittel ist er eng, teilweise in eine zarte, lineare gliöse Narbe mit einigen Seitenästen, welchen hinzutretende Gefäße entsprechen, umgewandelt. In der Umgebung dieser Narbe stellt das Nervengewebe einen ziemlich

1) Zur Vermeidung von Wiederholungen sei dies jetzt schon betont.

schmalen, vielfach unterbrochenen, teils faserigen gliösen, teils homogenen Saum dar. Im Bereich der übrigen, nicht obliterierten Abschnitte der Syringobulbie fehlt diese Verdichtung; das umgebende Gewebe ist vielmehr weithin, bis zur Rautengrube, aufgefasert, gelockert, an nervösen Elementen verarmt, streifenförmig durchsetzt von frischen Blutungen, die mehr oder minder parallel zum Spalt verlaufen. Die Vernarbung des letzteren schreitet in seiner lateralen Hälfte fort, je mehr wir uns dem Facialiskern nähern. Sein medialer Abschnitt dagegen erweitert sich rasch zu einer unregelmäßigen Höhle (Fig. 1); in deren Umgebung ist die Glia kaum vermehrt, das Gewebe gelockert. Mächtige, frische Blutungen folgen in Herden und Streifen den hier durchweg hyalin entarteten Gefäßen, welche von der Art. cerebelli ant. inf. abzweigend lateral von der Pyramide einstrahlend gerade zur Syringobulbie ziehen.

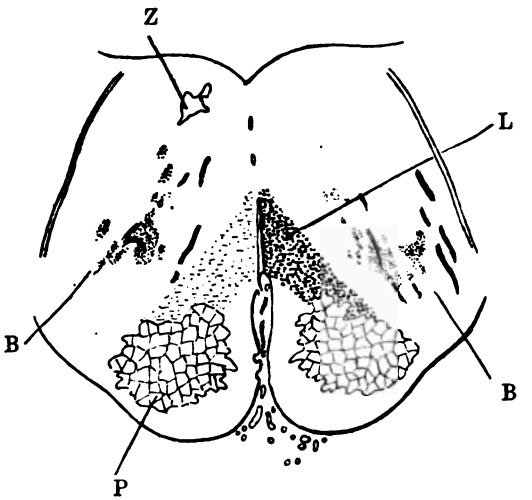


Fig. 1. Querschnitt im kaudalen Teil der Brücke, Kernfärbung. Beiderseits ausgedehnte streifige Blutungen (B) längs der Äste der Art. cerebell. ant. inf., welche lateral von der Pyramide einstrahlen. Die eine unregelmäßige Höhle (Z) darstellende Syringobulbie liegt in Wirklichkeit rechts (versehentlich wurde das Spiegelbild gezeichnet). P = Pyramide. L = Schleife.

Blutungen finden wir aber in fast gleicher Weise hier auch auf der linken Seite, obschon daselbst keine Syringobulbie besteht; die hyaline Gefäßerkrankung ist links weniger ausgesprochen. Bereits in der etwa der Mitte des Facialiskernes entsprechenden Höhe stellt die Syringobulbie wieder einen glattwandigen, schmalen, kurzen Spalt dar; er verläuft in fast querer Richtung ganz nahe unter dem Höhlengrau nach rechts, von frischen Blutungen umgeben; von ihm aus lassen sich erweiterte, perivasculäre Lymphspalten schräg ventral und lateral bis zum Rande verfolgen. In der Brückenmitte (Fig. 2) ist der Spalt teils von aufgefaserter Glia erfüllt, teils vernarbt; spärliche Glia stellt einen vielfach unterbrochenen Saum von wechselnder Dicke dar. In der Nachbarschaft zahlreiche kleine Blutungen, u. a. im Bodengrau des 4. Ventrikels.

Im vordersten Abschnitt der Brücke gabelt sich die Syringobulbie lateral: ein Spalt folgt wie bisher dem Bindearm, der andere durchquert die laterale Schleife. Dorsal von diesem bisherigen Spalt zeigt sich vorübergehend ein neuer (Fig. 3); nahe dem medialen Ende des ersteren beginnend und wahrscheinlich eine Fortsetzung desselben bildend, verläuft er dorsal und lateral zwischen hinterem dorsalen Längsbündel und Bindearm. Schon auf Schnitten in der Höhe des hinteren Vierhügel-

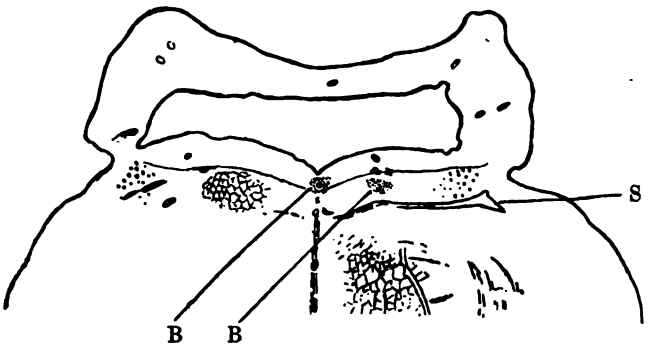


Fig. 2. Querschnitt kaudal von den Vierhügeln. Es ist nur die dorsale Schnitthälfte dargestellt. S = Syringomyelie. B = Blutungen.

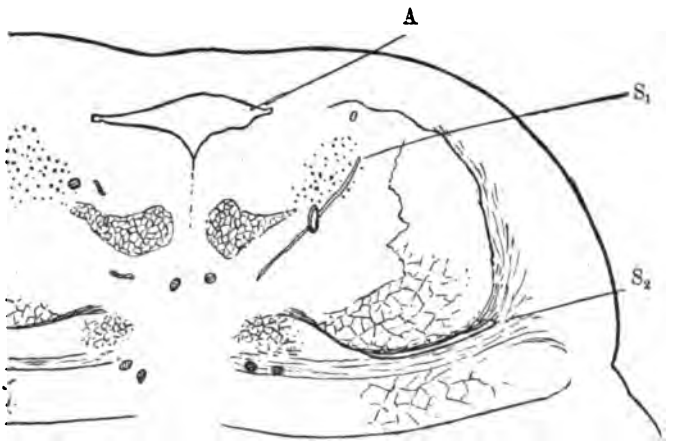


Fig. 3. Querschnitt durch die hinteren Vierhügel (Teilbild). A = Aquädukt. S_1 und S_2 = Spalten; jener, von einem Gefäß halbiert, verläuft rechts zwischen hinterem dorsalen Längsbündel und Bindearm, dieser am ventralen Rande des rechten Bindearmes.

paares verschwindet er; der andere aber bleibt bis zum vordern Brückenrand sichtbar (Fig. 4), ventral der Bindearmkreuzung anliegend, nach rechts bis fast dicht an die rechte Okulomotoriuswurzel reichend. Gefäße begleiten und durchqueren ihn; Blutungen umgeben ihn; Glia um ihn nicht erheblich vermehrt.

Mit dem Aufhören der Brücke verschwindet aus dem Schnitt auch

der Spalt sowie jegliche Gewebsveränderung an Ort und Stelle; nichts deutet auf ein weiteres Vorrücken des Prozesses in kranialer Richtung.

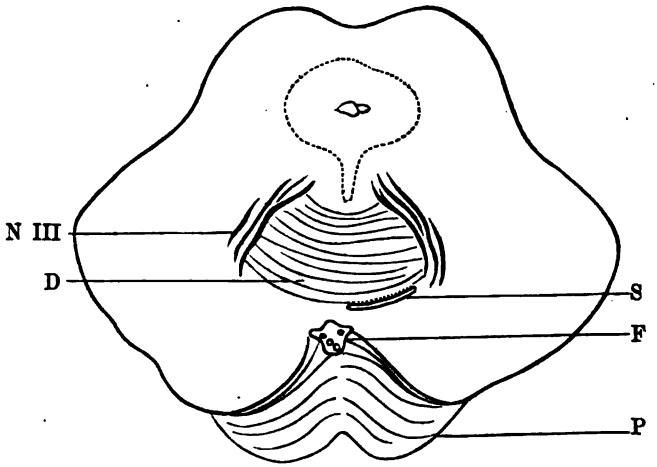


Fig. 4. Querschnitt durch die hinteren Vierhügel (kranial vom vorigen). Ventral ist noch der vorderste Brückenteil (P) mit dem Foramen coecum ant. (F) getroffen. Der Spalt (S) läuft rechts am ventr. Rande der Bindearmkreuzung (D) bis fast zur rechten Okulomotoriuswurzel (N III).

Die durch die Erkrankung gesetzten Zerstörungen des Nervengewebes sind in Kürze:

Schwund der linken (medialen) Schleife bis auf wenige Fasern; Schrumpfung der gesamten linken unteren Olive und der zugehörigen medioventralen Nebenolive (Fasernetz gelichtet, Nervenzellen verdichtet und verkleinert, z. T. gänzlich geschwunden). Direkte Schädigung des Tractus spinocerebell. ventr., spinotectal., spinothalam. rubrospinal., des Fascic. tegmenti centr. und der Fibrae cerebello-olivares rechterseits in der Höhe der Olivenmitte, der Substantia reticul. lat. beiderseits. Corpus restiforme beiderseits indirekt betroffen, rechts durch Ausfall der Fibr. arc. int., links weniger (vorwiegend fehlen links Längsfasern). Äußere ventrale Bogenfasern rechts unterhalb der Olivenmitte völlig durchschnitten, höher oben in zunehmendem Umfang erhalten. Bodengrau des 4. Ventrikels besonders rechts gelichtet. Hirnnerven: Rechter Hypoglossus bis auf einige verkümmerte kaudale Fasern verschwunden, Kern atrophisch; links kaudale Hypoglossuswurzeln verschmälert.[1]) Accessorius: Dorsale Kerne arm an Nervenzellen, besonders der rechte. Vagus und Glossopharyngeus: Nucl. ambiguus rechts durch die Syringobulbie durchtrennt, z. T. sequestriert. Facialis rechts im aufsteigenden Schenkel von der Einschmelzung ergriffen, Kern rechts verdichtet. Abducens rechts atrophisch. Trigeminus: Spinale Wurzel samt Kern im Bereich der Brücke rechts zerstört.

1) Rechte Zungenhälfte weist außer einigen Resten des M. transversus und dem auf die Hälfte reduzierten Genioglossus keine Muskulatur mehr auf; letztere ist durch Fettgewebe ersetzt.

Das Verhalten der Gefäße wurde im einzelnen bereits berührt, soweit die Syringobulbie selbst und ihre Nachbarschaft in Betracht kam. Die geschilderte Verdickung der Media und Externa findet sich aber auch dort, wo Auflockerung des Nervengewebes besteht, an den größeren Gefäßen. Wo Homogenisierung und Sklerosierung Platz gegriffen hat, werden größere Gefäße völlig vermißt; man sieht dort nur dünnwandige, starkgefüllte Kapillaren und Prokapillaren. Die allgemeine Erweiterung der perivasculären Lymphspalten wurde schon erwähnt.

Die Meningen sind stellenweise erheblich verdickt und verwachsen, auch im Bereiche des Rückenmarkes.

Am Gehirn makroskopisch nichts Besonderes.

Zusammenfassung.

Er liegt somit eine typische laterale Syringobulbie vor, wie sie Schlesinger ausführlich beschrieb: Seitlich und unsymmetrisch gelegene Spalten ohne Zusammenhang mit dem Zentralkanal; das Epithel des letzteren bleibt unbeschädigt, selbst dort, wo die Spaltbildung dicht an dasselbe heranreicht. Die Höhlenbildung selbst besitzt keinerlei epitheliale Auskleidung; ihre Wand wird von zerfallendem, rarefizierten oder von verdichtetem, teils homogenisierten teils gliös-faserigen Gewebe gebildet. Die Glia tritt „in Gestalt dünner, durchaus nicht geschwulstartiger Streifen" (Schlesinger) auf; es besteht durchaus keine erhebliche Gliavermehrung wie sie oft bei Höhlenbildung im Rückenmark gefunden wird. Typisch sind die Zerstörungen des Nervengewebes (der kontralateralen Schleife etc. bei Freibleiben der Pyramiden); typisch ist ferner bis zu gewissem Grade die Gefäßerkrankung (Verdickung oder hyaline Entartung der Wand; Gefäßschwund?) und die Erweiterung der perivasculären Lymphräume. Letztere Veränderung ist ja allerdings nicht pathognomonisch und auch nicht konstant; wurde doch anderwärts gerade das Gegenteil, eine Obliteration der perivasculären Lymphräume beschrieben.[1])

Als Besonderheit ist in unserem Fall vor allem das Bestehenbleiben der Syringomyelie durch die ganze Brücke hindurch hervorzuheben: Von den sämtlichen, im kaudalen Teil der Oblongata vorhandenen Spalten ist der große schräge rechterseits allein übrig geblieben und hat sich nach vorübergehender höhlenartiger Erweiterung in der Gegend des rechten Facialiskernes und nach teilweiser Vernarbung bis zum kranialen Brückenrande, bis in die nächste Nähe der rechten Okulomotoriuswurzel verfolgen lassen — ein Verhalten, wie ich es noch nirgends beschrieben fand. Ob der

1) Müller u. Meder, Zur Kenntnis d. Syringomyelie. Z. f. klin. Med. 28 p. 130.

von Rotter[1]) mitgeteilte Fall hierher gehört, kann ich nicht entscheiden, da dort nicht genauer angegeben ist, bis zu welcher Höhe sich jene Spaltbildungen im Pons hinauf erstreckten. Und nach Schlesinger „respektiert die Syringobulbie den Pons mit Ausnahme der am meisten kaudalen Abschnitte".

Klinisch machte sich dies Verhalten der Syringobulbie nicht bemerkbar.

In zweiter Linie ist der Umstand bemerkenswert, daß die kontralaterale Olive und Nebenolive vollständig geschrumpft, ihre Ganglienzellen sämtlich schwer entartet, ihr Gewebe durchweg verändert ist. Wird doch sonst als Typus eine Beschränkung dieser Degenerationsvorgänge auf den ventralen Olivenabschnitt hervorgehoben (Schlesinger).

Des weiteren fällt die Regelmäßigkeit auf, mit welcher gerade diejenigen Äste der rechten Arteria cerebelli ant. inf. am ausgedehntesten hyalin erkrankt sind, welche lateral von der Pyramide einstrahlen und eben zur Syringomyelie hinziehen.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Gefäßerkrankung und Syringobulbie liegt hier auf der Hand; eine wesentliche Stütze für diese Auffassung bietet die Tatsache, daß bei dem Kranken die Erscheinungen zum Teil geradezu apoplektiform einsetzten und schubweise sich folgten. Als weiteres Beweismoment ließen sich vielleicht die beschriebenen Blutungen verwerten, die sich in allen Höhen in der Nachbarschaft der Syringomyelie und der erkrankten Gefäße vorfinden; da sie jedoch sämtlich frisch sind, kann dem Einwand, es handle sich um eine agonale, nebensächliche Erscheinung, eine gewisse Berechtigung nicht abgesprochen werden; denn Spuren älterer Blutungen, wie sie u. a. Korb[2]) in einem Fall beschrieb, fand ich nirgends. So verlockend es auch wäre, diesen Blutungen eine wichtige Rolle bei der Ausbreitung der Syringobulbie zuzuschreiben, so entbehrt doch diese Auffassung einstweilen der hinlänglichen Begründung. Erheblich gesicherter erscheint aber in unserem Fall die Deutung der Gliawucherung als eines sekundären, reparatorischen Vorgangs.

1) Rotter, Zur Kasuistik d. Hydromyelie etc. Z. f. Heilk. 29 p. 415.
2) Korb, Ein Fall von Syringomyelie etc. Z. f. Nervenheilk. 8, 1896.

Druck von Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.

Fig. 1.

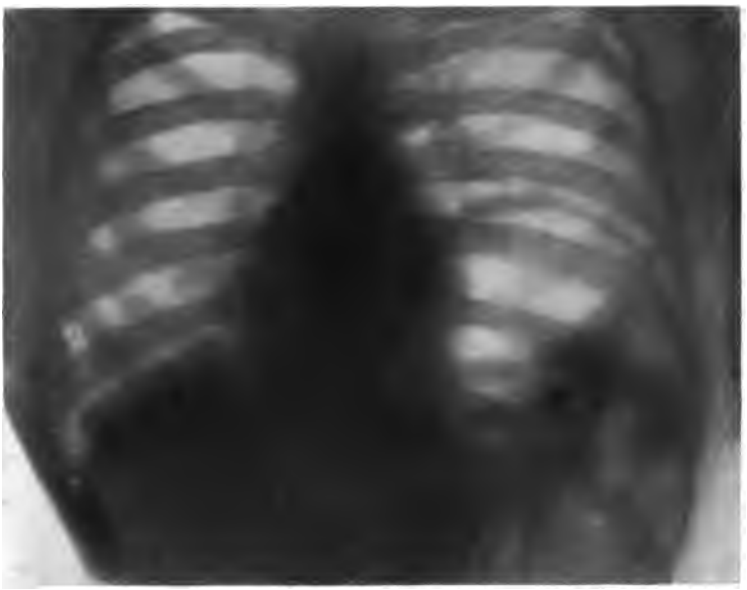
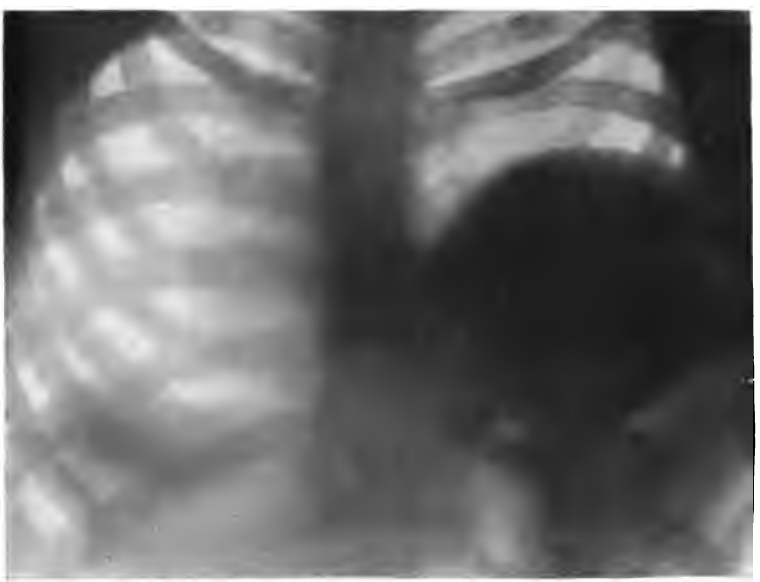
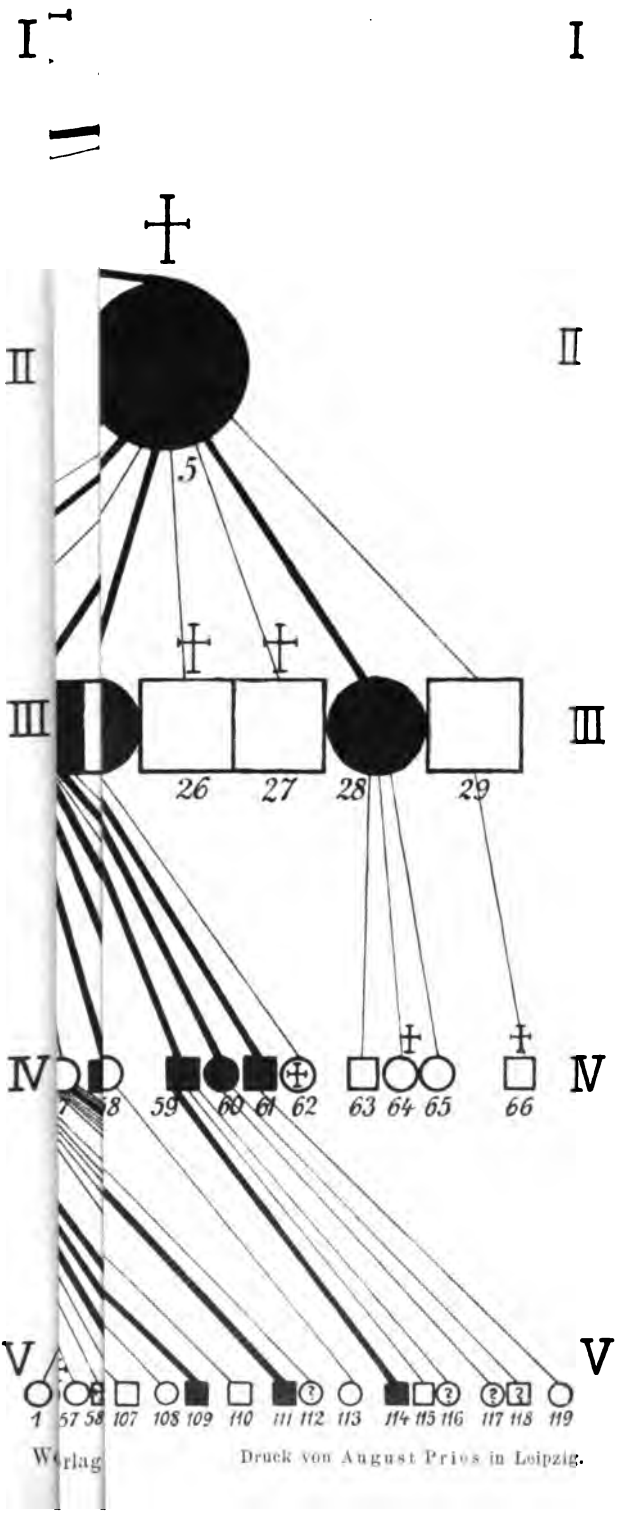


Fig. 2.





Verlag
Druck von August Pries in Leipzig.

Fig. 2.

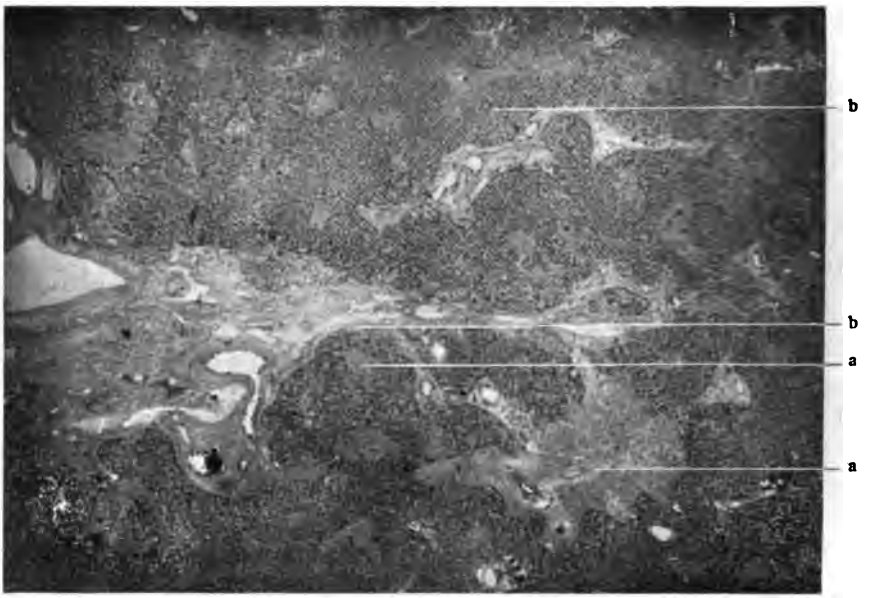


Fig. 3.

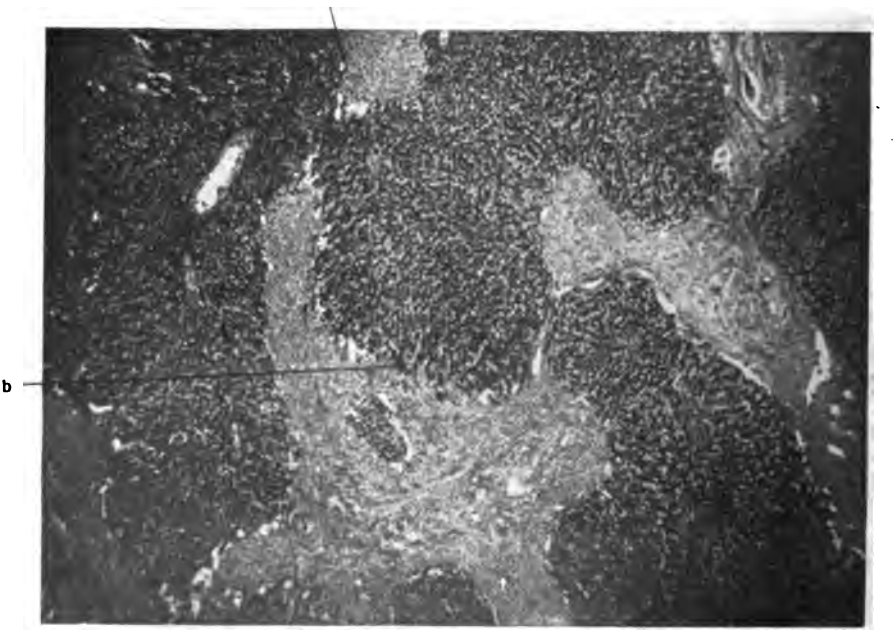


Fig. 1.

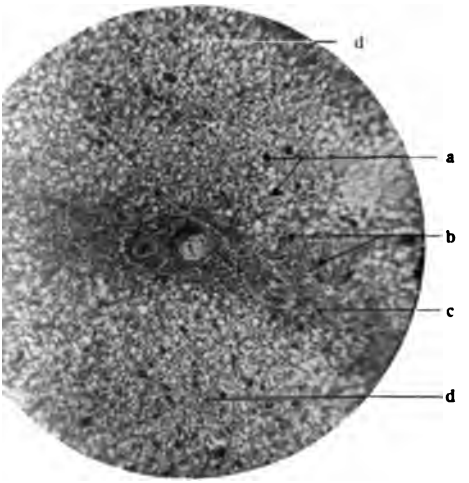


Fig. 5.

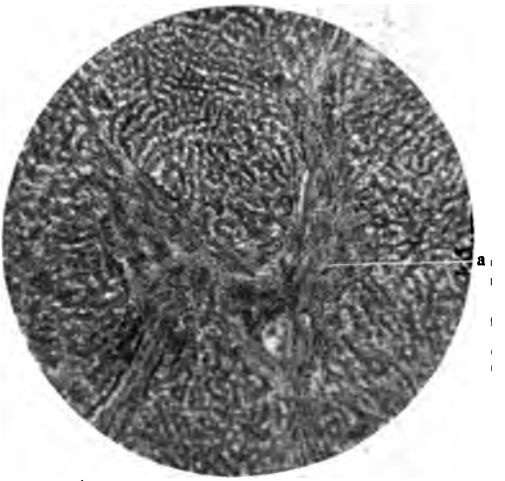
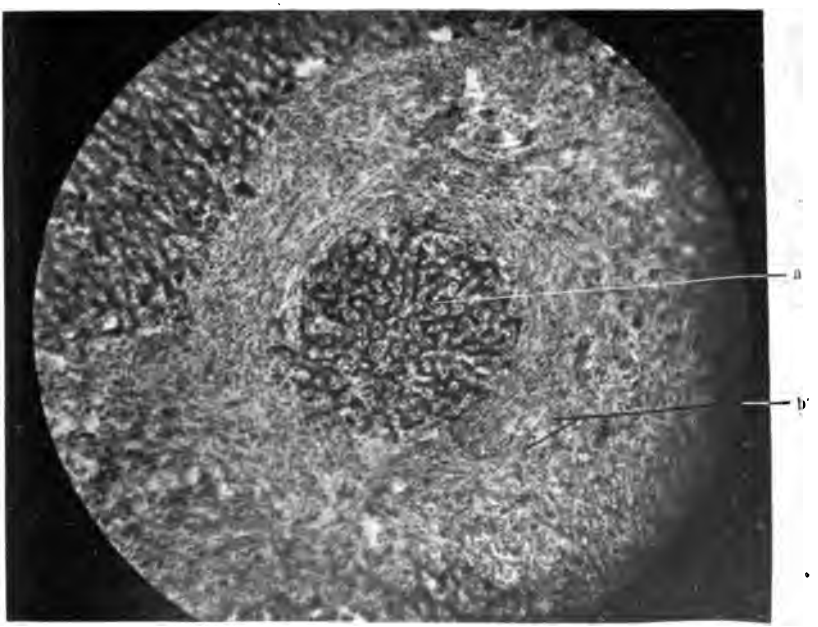


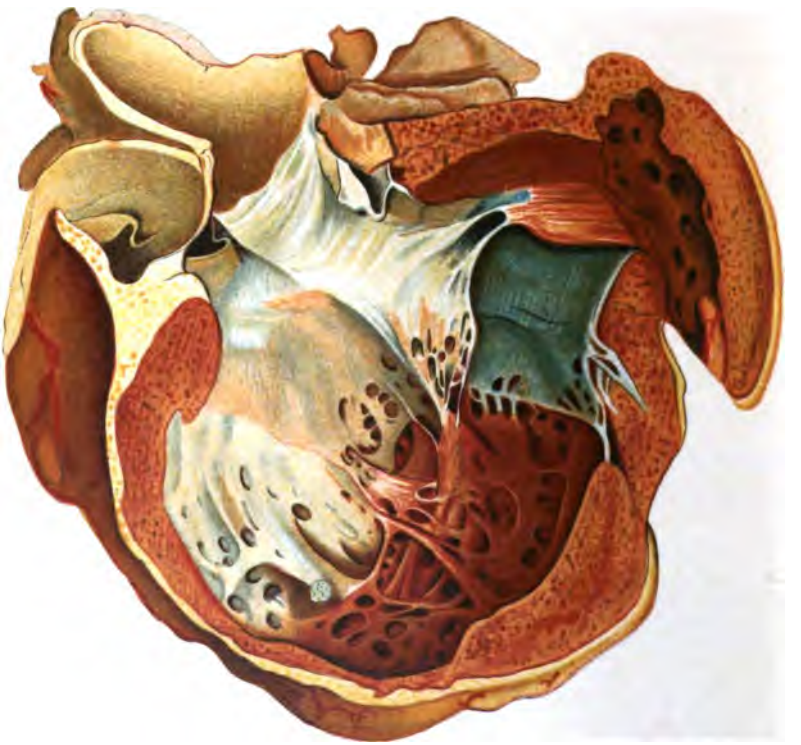
Fig. 4.



Vogel in Leipzig.

Druck von Richard Hahn (H. Otto) in Leipzig.

Fig. 1



Heinicke Mülhausen v. Holstein

Fig. 2

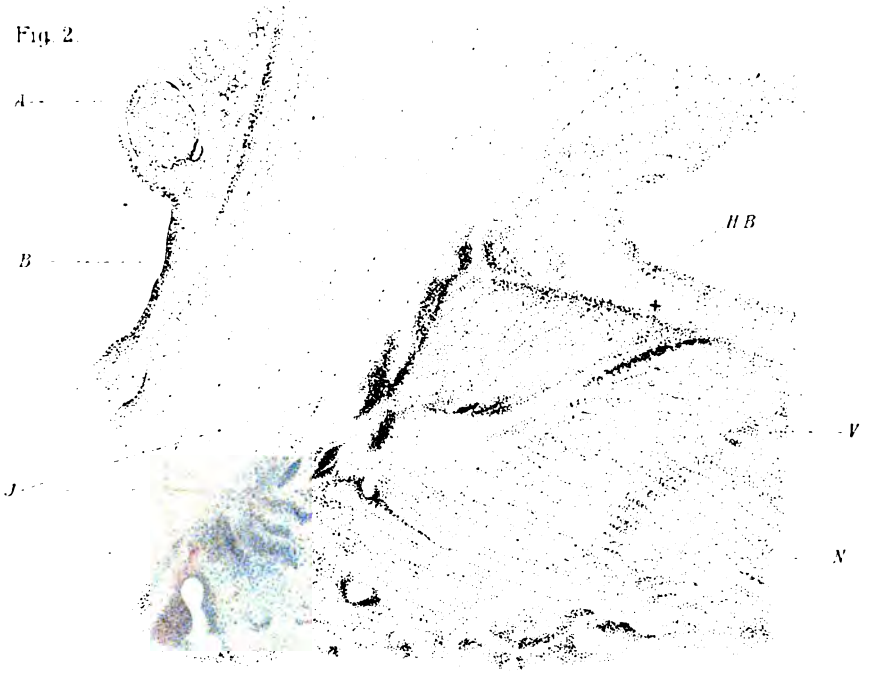
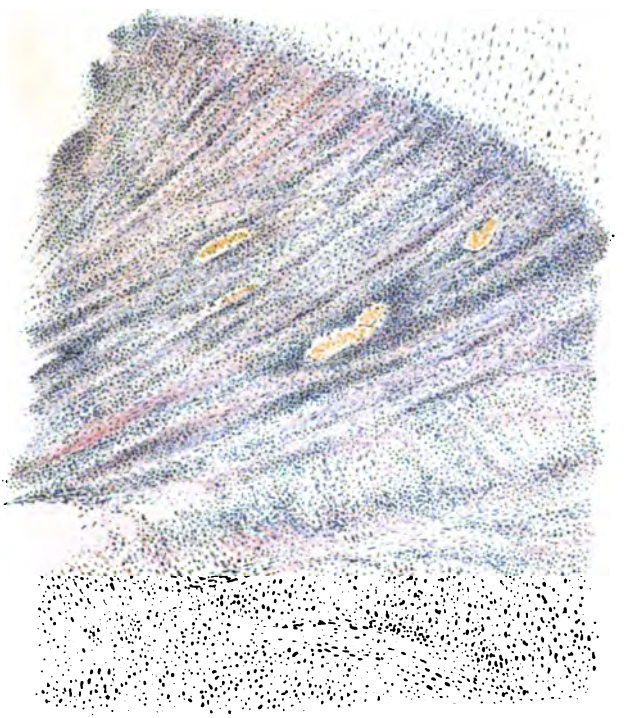
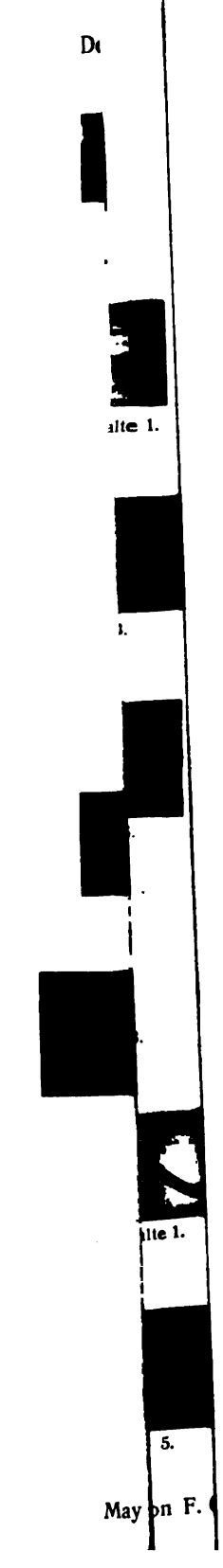
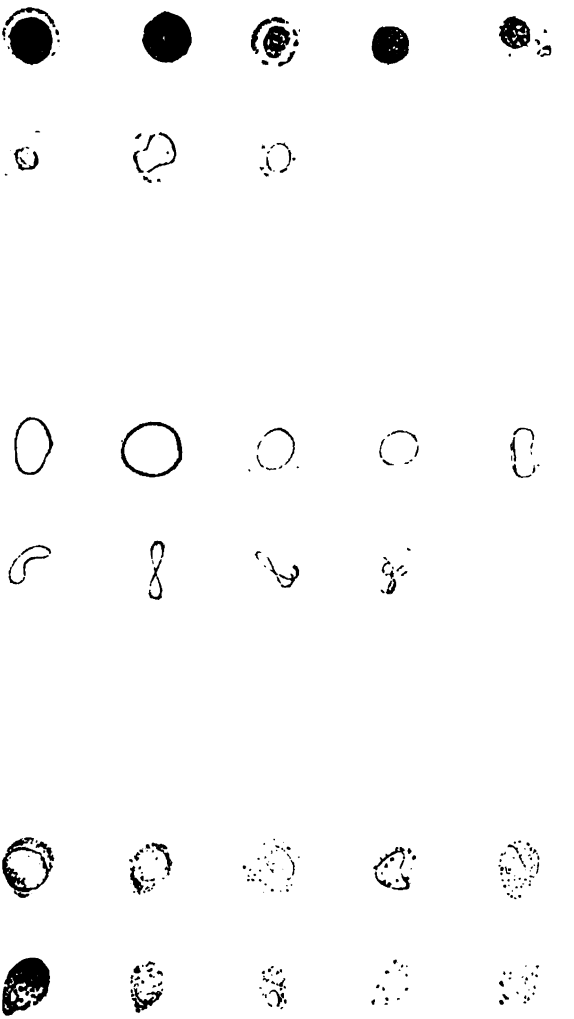


Fig. 3



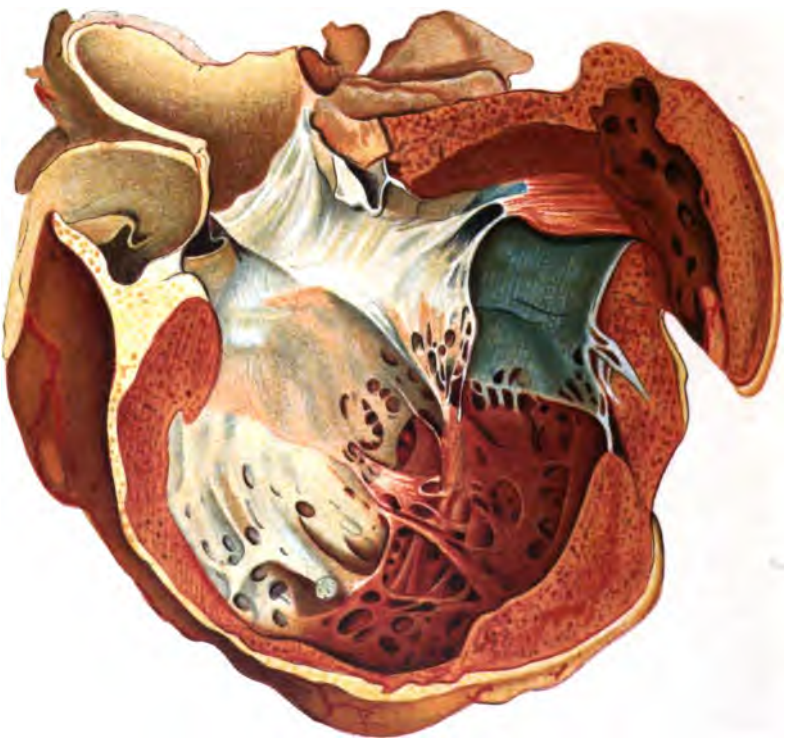




Stuka

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig

Fig. 1



Heinecke Mülhausen i. Holstein

Fig. 2

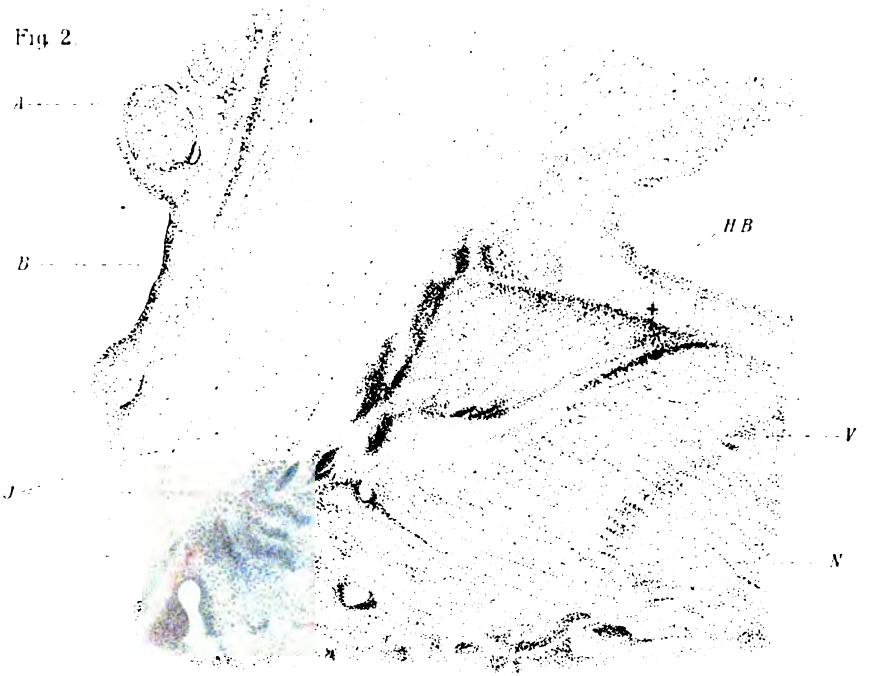
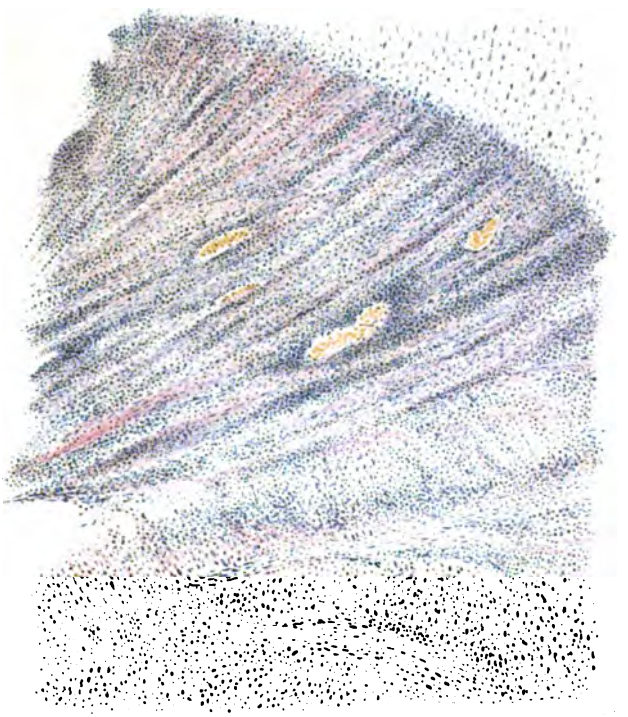


Fig. 3



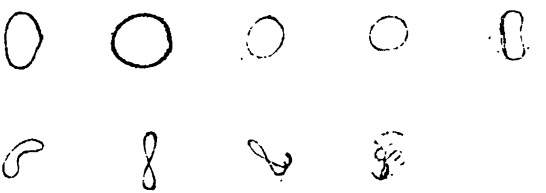
Deut

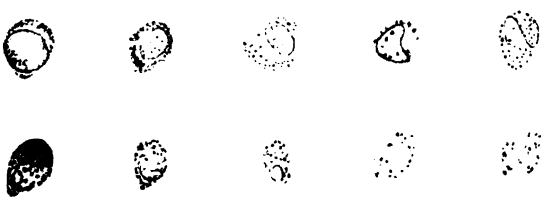
alte 1.

alte 1.

5.

May on F.





Sluka

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig

DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW

MAR 21 1934
JAN 5 1940
7 DAY
MAY 13 1960
RETURNED
MAY 12 1960
7 DAY
JUL 18 1960
RETURNED
JUL 11 1960
7 DAY
JUL 26 1960
RETURNED
JUL 20 1960
7 DAY
FEB 25 1972

RETURNED
FEB 18 1972

2m-8,'21

v.93 Deutsches Archiv für kli-
1908 nische Medizin. 8961
ERIK ROSEN
BERG MAR 31 1934 MAR 2 1934
JAN 5 1940

8961

brary of the
ia Medical School and Hospitals